Der gegenwärtige Stand von Forschung und Klinik der orthotopen Lebertransplantation am Menschen

Eva Hofbauer

1981

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546803_0031

Aus der Kinderchirurgischen Klinik
(Direktor: Prof. Dr. W. Chr. Hecker) der Universitäts
Kinderklinik München im Dr. v. Hauner'schen Kinderspital

Der gegenwärtige Stand von Forschung und Klinik der orthotopen Lebertransplantation am Menschen.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Eva Hofbauer
aus
Ebersberg
Jahr
1981

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. W. Ch.Hecker
Dekan: Prof. Dr. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung: 2. 7. 81

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

DISSERTATIONS - UND FOTODRUCK FRANK GmbH
8000 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2809090

Meinen Eltern

in Dankbarkeit gewidmet

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

THEMA: Der gegenwärtige Stand von Forschung und Klinik der orthotopen Lebertransplantation am Menschen.

1.	Historischer Überblick
1.1	Die Anfänge
1.2	Der eigentliche Beginn
2.	Techniken der Lebertransplantation
2.1	Heterotope auxiliäre Lebertransplantation
2.2	Orthotope Allotransplantation der Leber
2.2.1	Die experimentelle Lebertransplantation
2.2.1.1	am Hund
2.2.1.2	am Schwein
2.2.2	Die Lebertransplantation am Menschen
2.2.2.1	Anaesthesie
2.2.2.2	Hepatektomie des Spenders
2.2.2.3	Die Empfängeroperation
2.2.2.4	Das Problem der biliären Drainage
3.	Spenderauswahl
3.1	'Heart-beating-cadaver'
3.2	Organspende im Kindesalter
3.3	Ethische Aspekte
3.4	Kriterien für die Spender-Empfänger Wahl
3.5	Statistik

4.	Indikationen für die orthotope Lebertransplantation
4.1	Primär maligne Neoplasien der Leber
4.1.1	Primäres Hepatom
4.1.2	Cholangiocarcinom
4.1.3	Statistik
4.2	Nicht maligne Leberparenchymkrankheiten
4.2.1	Lebercirrhose
4.2.2	Biliäre Atresie
4.2.3	Chronisch-aggressive Hepatitis, akutes Leberversagen
4.2.4	Angeborene Stoffwechselstörungen der Leber
4.2.5	Budd-Chiari-Syndrom
4.3	Statistik
4.4	Indikationen im Kindesalter
5.	Konservierung der Leber
5.1	Leberspülung
5.2	Normotherme Perfusion
5.3	Hypothermie
5.3.1	Hypotherme Lagerung ohne Perfusion
5.3.2	Hypotherme Lagerung mit intermittierender Perfusion
5.4	Perfusionslösungen
5.4.1	Perfusion mit verdünntem Blut
5.4.2	Perfusion mit Elektrolytlösungen
5.4.3	Perfusion mit Plasma- oder Albuminsuspensionen
5.4.4	Perfusion mit Fluorcarbonverbindungen
5.4.5	Zusätze zu den Perfusionsmedien
5.4.5.1	Stoffwechselhemmer und Membranstabilisatoren
5.4.5.2	In den Kreislauf eingreifende Substanzen
5.4.5.3	Sonstige Zusätze

6.	Kriterien zur Beurteilung der Vitalität der konservierten Leber
6.1	Die Transplantation
6.2	Biochemische Methode
6.3	Physiologische Methode
6.4	Bioelektrische Methode
7.	Postoperative Komplikationen
7.1	Infektionen
7.2	Blutgerinnungsstörungen
7.3	Tumorrezidive und Metastasen
7.4	Gallengangskomplikationen
8.	Abstoßung und immunsuppressive Therapie
8.1	Abstoßungsreaktion
8.2	Immunsuppressive Therapie
9.	Stand und Perspektiven der orthotopen Lebertransplantation am Menschen
9.1	Bedeutung der Lebertransplantation als Therapie
9.2	Behandlungserfolge durch Lebertransplantation
9.2.1	Statistiken in Denver
9.2.2	Statistiken in Cambridge
9.3	Zukünftige Perspektiven
10.	Zusammenfassung
11.	Literaturverzeichnis

1. Historischer Überblick

Schon lange träumten die Menschen davon, ein krankes Organ durch ein gesundes zu ersetzen; dieser Wunschtraum reicht bis ins Altertum zurück (HARDY 137).
Auch in manchen Legenden des Mittelalters hat diese Idee ihren Niederschlag gefunden. So wird in vielen Bildern dieser Zeit die Geschichte von den Schutzpatronen der Ärzte, Kosmas und Damianus, verherrlicht, die das Leben eines Patienten durch die Transplantation eines Beines gerettet haben sollen. Ausserdem hat der Drang der medizinischen Wissenschaft, neue Horizonte zu erreichen, wesentlich dazu beigetragen, diesem Ziel mit grossen Schritten näher zu kommen.

1.1 Die Anfänge

Den ersten Anfang einer experimentellen Leberchirurgie machte im 17. Jahrhundert der Florentiner Guiseppe ZAMBECCARIE. Er führte im Jahre 1680 bei einem Hund eine Cholecystektomie durch.
In anderen Experimenten resezierte er einen Leberlappen des Hundes und konnte damit zeigen, daß eine partielle Leberexstirpation mit dem Leben vereinbar ist (MANI 211).
Die Grundlagen für die Transplantationsforschung jedoch legte Charles DARWIN im Jahre 1837 durch seine Klassifikation der Spezies ; mit seiner Evolutionstheorie schaffte er erst die kognitiven Grundlagen für die Transplantation fremden Gewebes (DARWIN 82).

1.2 Der eigentliche Beginn

Mit der Standarisierung der Gefäßnahttechnik durch CARREL, GUTHRIE und JEGER begann die stürmische Entwicklung der Organtransplantation. Um die Jahrhundertwende zeigte Alexis CARREL in vielen Experimenten die Möglichkeiten von verschiedenen vasculären Operationstechniken auf (CARREL 63). Technisch waren damit die Voraussetzungen zur isolierten Organperfusion und Transplantation gegeben. Im Jahre 1936 anastomosierte der russische Chirurg VORONOY die Niere einer an

Enzephalitis verstorbenen Frau mit den Femoralgefässen einer 26 Jahre alten Patientin, die an schwerer Quecksilbervergiftung erkranktwar (WOODRUFF 347). Waren seine Bemühungen auch erfolglos, so kann dieses Datum jedoch als der Beginn einer neuen Therapie gelten. Elf Jahre später gelang es LANDSTEINER und HUFNAGEL in ähnlicher Weise mit einer Nierenperfusion eine schwangere Frau mit akutem Nierenversagen zu retten (HUME 156).

Im Jahre 1950 berichten Lawler und Mit. über eine erfolgreiche orthotope Nierentransplantation (LAWLER 189). Ein französisches Chirurgenteam unter SERVELLE konnte im Jahre 1951 zeigen, daß auch die technisch einfachere heterotope Organtransplantation sich klinisch erfolgreich durchführen lässt (SERVELLE 271).

In den folgenden Jahren wurden nach diesen Techniken grössere Serien von Nierentransplantationen am Menschen durchgeführt. Angeregt durch diese erfolgreichen Allotransplantationen der Nieren haben die Arbeitsgruppen von WELCH 1955 die heterotope und MOORE 1959 die orthotope Allotransplantation der Hundeleber durchgeführt (WELCH 341, MOORE 227).

Die bei der Nierentransplantation gewonnenen Erfahrungen und die vorliegenden Kenntnisse der biologischen Grundlagen der Transplantation trugen schliesslich dazu bei, daß im Jahre 1963 durch STARZL in Denver die erste klinische Lebertransplantation erfolgen konnte (STARZL 297). STARZL verpflanzte bei einem drei-jährigen Kind die Leber eines gleichaltrigen Kindes orthotop (LIE 196). Ein Jahr danach nahm ABSOLON in Minneapolis zum ersten Mal eine heterotope Human-Lebertransplantation vor (ABSOLON 13). Nach der Pionierarbeit der Arbeitsgruppe um STARZL erfolgten sehr rasch Fortschritte in der experimentellen und klinischen Lebertransplantation. 1967, also vier Jahre nach der ersten Lebertransplantation am Menschen, gelang es in Denver , eine Überlebensdauer von einem Jahr zu erzielen (STARZL 289). Zwei Forscherteams, eines unter der Leitung von STARZL in Denver und das andere unter Leitung von CALNE in Cambridge,

haben bisher die größten Erfahrungen gesammelt und die besten Ergebnisse erzielt (STARZL 295a).
Trotz beträchtlicher Schwierigkeiten haben die letzten 15 Jahre genügend experimentelle und klinische Fortschritte mit sich gebracht, um zu sagen, daß die Transplantation der Leber zu einer möglichen und gerechtfertigten, wenn auch noch lange nicht perfekten Form der Behandlung geworden ist und manchmal die einzige Möglichkeit ist, das Leben eines Patienten zu retten.
Viele Erkenntnisse wurden und werden gewonnen, die hoffen lassen, daß die Zeit nicht mehr fern ist, in der Lebertransplantate zumindest eine genau so grosse Überlebenschance haben wie heute die Nierentransplantate (STARZL 29o).

2. Techniken der Lebertransplantation

Wie im vorigen Kapitel erwähnt, gründet sich der Gedanke an die Behandlung einer terminalen Lebererkrankung durch Lebertransplantation auf die stetig besser werdenden Ergebnisse der Nierentransplantation (STARZL 29o).
Leberkranke Patienten, ähnlich wie auch Herzpatienten, sind dadurch benachteiligt, daß es bis jetzt keinen künstlichen "Leberersatz" gibt, der ähnlich wie bei der Haemodialyse beim Nierenkranken die Funktion des versagenden Organs während der Wartezeit auf einen geeigneten Spender oder in der ersten kritischen post-operativen Phase vorübergehend übernehmen könnte (STARZL 29o).
Die neue Leber muß vom ersten Augenblick der Transplantation an ihre Funktion voll aufnehmen oder der Patient stirbt.
Die Leber kann orthotop oder heterotop implantiert werden:

2.1 Die heterotope auxiliäre Lebertransplantation

Bei der auxiliären Lebertransplantation wird die eigene Leber dem Patienten belassen. Das Transplantat wird zusätzlich an eine andere Stelle, z.B. die paravertebrale Region, das Milzbett oder im Becken plaziert. Diese Art der Transplantation wurde bei gutartigen Lebererkrankungen angewandt (STARZL 29o).
Obwohl die heterotope auxiliäre Lebertransplantation zunächst als kleinerer Eingriff mit gewissen Vorteilen (HEYDE 144), wie etwa ohne anhepatische Phase bzw. Hepatektomie, erschien, waren die klinischen und experimentellen Ergebnisse enttäuschend und unbefriedigend. (STARZL 297, CALNE 48, 5o, FORTNER 114, GLIEDMAN 121, BHANALPH 24, FONKALSRUD 1o9, LAMBOTTE 175, TERBLANCE 314, FOLKERT 1o5, STOCKINGER 3o5). Die Ursachen sind offensichtlich in der Besonderheit des Nebeneinanders zweier gleicher Organe in einem Individuum zu suchen. Dieses Phänomen wurde als weitgehend unspezifisches 'interliver competition' bezeichnet.
(STARZL 288, TERBLANCHE 316, ZELDER 351, HEYDE 144, BRETTSCHNEIDER 35, MIENY 221). Demnach atrophiert die Leber mit dem grösseren physiologischen Schaden, während die andere hypertrophiert.
(FORTNER 114 a, WOODRUFF 347, RAUSIS 254, SCHALM 266, ZELDER 351).

In dieser Arbeit soll auf diese spezielle Transplantationsart nicht weiter eingegangen werden.

2.2 Die orthotope Allotransplantation der Leber

Bei der orthotopen Lebertransplantation wird nach der Hepatektomie des Empfängers das Transplantat eines Spenders in die anatomisch richtige Position gebracht. Für dieses Verfahren gibt es zahlreiche technische Varianten. Die orthotope Lebertransplantation ist eine grosse, aufwendige Operation, die ein eingespieltes Chirurgenteam erfordert. Etwa 90% der Lebertransplantationen am Menschen wurden bis heute orthotop durchgeführt (ZELDER 351).
Die wesentlichen Probleme operativ-technischer Art gelten weitgehend gelöst (STARZL 287). Trotzdem sind einige wichtige Einzelheiten noch nicht zur Zufriedenheit gelöst. Auf die Probleme und den heutigen Stand (1980) dieser Lebertransplantation soll in dieser Arbeit eingegangen werden.

2.2.1 Die experimentelle Lebertransplantation

Die Erfolge der klinischen Lebertransplantation am Menschen sind das Produkt sorgfältiger und beharrlicher experimenteller Forschung innerhalb der letzten 15 Jahre. Auch heute noch ist die experimentelle Lebertransplantation mit vielen noch nicht befriedigend gelösten Problemen der klinischen Transplantation beschäftigt. Während die Schwierigkeiten der chirurgischen Methodik bis auf eine befriedigende Gallengangs-rekonstruktionstechnik heute als gelöst betrachtet werden können (STARZL 298, CALNE 49, 50), gibt es, abgesehen von den Problemen der Organkonservierung und der Immunologie, die bei jeder Art von Organtransplantationen auftreten, eine Reihe spezifischer Probleme (HELL 139). Die Kenntnisse dieser Schwierigkeiten sind unumgänglich für den Erfolg einer Lebertransplantation. Auf Grund unseres fragmentären Wissens der Leberphysiologie, im besonderen der komplexen metabolischen Funktion dieses Organs, ist die Erforschung der Probleme jedoch sehr schwierig.

2.2.1.1 Die experimentelle Lebertransplantation am Hund

Der Hund war das erste Versuchstier für die orthotope Transplantation (MOORE 227 , STARZL 295). Auch heute noch werden Versuche für andere Techniken, insbesondere der Konservierung, an Hundelebern vorgenommen (ABOUNA 11, BHANALPH 24, BRETTSCHNEIDER 35, FONKALSRUD 111, IDEZUKI 16o, KESTENS 167, LAMBOTTE 175, RAUSIS 254, SCHALM 269, SLAPAK279, MIKAELOFF 223, BONILLA 3o, MIZUMOTO 226, SUNG 3o9, HAFF 131).
Es gibt jedoch einige Nachteile der Hundeleber. Die Lebergefässe beim Hund bekommen leicht muskuläre Spasmen, die den venösen Abfluß blockieren und einen Leberstau mit Haemorrhagien hervorrufen. Deshalb ist grosse Sorgfalt auf die Handhabung der Spenderleber zu legen (CALNE 44).
Eine weitere Komplikation liegt im postoperativen Auftreten von Duodenal- und Magenulcera mit Haemorrhagien und Perforationen, welche jedoch auch bei der Schweinelebertransplantation auftreten können (CALNE 44, DENT 86).
Es ergeben sich auch chirurgische Besonderheiten bei der Transplantationstechnik am Hund. Bei der Hepatektomie des Empfängers müssen die Vena portae und die Vena cava inferior unter der Leber abgeklemmt werden. Wird bei der Hundeleber das venöse Blut der unteren Körperhälfte während der anhepatischen Phase nicht durch By-pass shunts zur oberen Hohlvene abgeleitet, überleben die Tiere den Eingriff nicht. (CALNE 44, STARZL 295, AZAPEITIA 16, SERGIEVSKY 272, OLSZEWSKY 232, PICACHE 247, KARACSONY 165, LAVAREOLLO 188). Für einen temporösen Shunt sind verschiedene Techniken und Modifikationen beschrieben worden (OLSZEWSKY 232). STARZL legt einen Seit-an-Seit porto-cavalen Shunt an und befestigt eine Kanüle in der Vena cava inferior und verbindet diese mit der Vena jugularis (STARZL 295, 287). AZAPEITIA und SERGIEVSKY (16, 272) untersuchten verschiedene Bypasstechniken während der anhepatischen Phase und stellten fest, daß bei Hunden die bestmöglichen Bedingungen mit einem spleno-jugularen und femo-jugularen oder einem proto-cava-jugularen externalen Bypass gegeben sind.
CAVALLARD modifiziert die Technik von FONKALSRUD (1o7), bei der die ischämische Zeitspanne auf fünf Minuten verkürzt wird, und es keine

eigentliche anhepatische Phase mehr gibt, indem er die Spenderleber nach Entnahme mit dem Empfänger verbindet (CAVALLARD 67).

Trotz dieser verschiedener Nachteile gelang es, die experimentelle Hundelebertransplantation mit guten Erfolgen zu standardisieren.

2.2.1.2 Die experimentelle Lebertransplantation am Schwein.

Unter den verschiedenen Versuchstieren hat sich das Schwein als Modelltier für die orthotope Lebertransplantation am besten bewährt (LIE 194, TERBLANCHE 314, HELL 14o, CALNE 58, CORDIER 79, SAVAN 265). DieSchweineleber bietet ähnliche anatomische und physiologische Verhältnisse wie der Mensch. Bei und nach orthotoper Transplantation kommt es zu ähnlichen Komplikationen. (CORDIER 79, MOREAUX 228).
Ein wichtiger Punkt ist die minimale Abwehrreaktion, die dieses Tier gegenüber einer allogenen Lebertransplantation zeigt. (CALNE 58, MOREAUX 28, HAGIHARA 132, HELL 14o, MAZZONI 217, TERBLANCHE 316).
Die Operationstechnik ist der am Hund ähnlich, nur in der anhepatischen Phase der Operation werden unterschiedliche Techniken angewandt.
CALNE begann mit der Schweinelebertransplantation im Jahre 1966 und hat seither die größten Erfahrungen gesammelt. (CALNE 58).
CALNE legt bei den Schweinen immer eine Dekompressionsdrainage, indem er einen Katheter in die Vena jugularis schiebtund durch einen Bypass mit der Vena portae verbindet; danach wird die Vena cava unterhalb und überhalb der Leber abgeklemmt (CALNE 54, 57). In früheren Experimenten legte CALNE noch zwei Drainagen an, zwischen der Vena cava inferior und einer der Juglarvenen. CALNE (57), GARNIER (118), TERBLANCHE (315), LEMPINEM (193) und SIVULLA (276) befürworten einen portojugularen Bypass. HELL (14o) legt einen splenojugularen Bypass zur venösen Dekompression an.

LIE und Mitarbeiter (194) stellten in ihrer Versuchsreihe im Gegensatz dazu fest, daß bei der Schweinelebertransplantation nicht unbedingt ein Bypass notwendig ist. Deshalb arbeitet dieses Team ohne die

Anbringung eines porto-systemischen Shunts. Auch die Gruppen um MAZZONI (217) und GARNIER (118) stellten fest, daß ohne Bypass keine ungünstigeren Auswirkungen festzustellen sind.
Die Besonderheit beim Schwein als Versuchstier ist, daß dieses Tier im Gegensatz zum Hund ohne jegliche Immunsuppression die fremde Leber toleriert, auch wenn das Spendertier mit dem Empfänger nicht verwandt ist. Dies gilt nicht für Niere-, Herz- oder Hauttransplantate (CALNE 57, 56, 55, MAZZONI 217). Der Grund für diese Sonderstellung der Leber hinsichtlich ihrer Immunabwehr ist bis heute noch nicht genau erklärt. Diese Eigenschaft der Schweineleber lässt es zu, die Vitalität einer transplantierten und konservierten Leber ohne die Komplikationen der Abwehrreaktionen zu beobachten. So arbeiten die meisten Forscherteams, die die Konservierbarkeit der Leber experimentell untersuchen, mit der Schweineleber.
(ABOUNA 196, CALNE 54, 55, 56, 58, ELMSLIE 1oo, FOLKERT 1o6, HALLIDAY 133, HICKMAN 146, 147, KÜHN 173, LIE 198, 199, 2oo, MARSHALL 215, PERKINS 245, RAUSIS 254, SCHALM 268, 269, SPILG 284, STOCKINGER 3o6, HADJIYANNAKIS 13o, HOBBS 151, MIENY 22o, STRUCK 3o7, TOTOVIC 323, TUNG 325, WALL 338, WINCH 346, YEO 35o, BOECKL 29, HALLIDAY 134, HOMATAS 154, LORENZ 21o, DENT 86, DE MIGUEL 85, MARGULIS 212, P'ERIC 244).

Eine Komplikation der Schweinelebertransplantation ist das Auftreten von postoperativen, stark blutenden oder perforierenden Oesophagus- und Magenulcera (TERBLANCHE 314, CALNE 58, SCHALM 267). Diese Streßulcera konnte CALNE durch eine Vagotomie und Gastroduodenostomie reduzieren (CALNE 57, LIE 194), die sich aber letztlich als nicht notwendig erwiesen hat.

2.2.2 Die Lebertransplantation am Menschen

Seit STARZL die erste Humanlebertransplantation im Jahre 1963 bei einem drei-jährigen Kind durchgeführt hat (STARZL 297), sind bis zum Ende 1980 ca. 400 orthotope Lebertransplantationen am Menschen durchgeführt worden. Davon fallen 194 auf STARZL in Denver, 101 auf CALNE in Cambridge.
Die Operation kann in drei Phasen eingeteilt werden: Hepatektomie der Sperderleber, Hepatektomie der Empfängerleber und das Einsetzen des Transplantates (CALNE 44).
Die Technik am Menschen ist der experimentellen Transplantation am Tier ähnlich. Sie basiert hauptsächlich auf der von STARZL und Mitarbeitern entwickelten Methode (STARZL 287, 293).

2.2.2.1 Anaesthesie

CALNE betont, daß der Anaesthesist bei einer Lebertransplantation eine sehr verantwortungsvolle Aufgabe hat. Er muß den Operationsverlauf genau kennen und aktiv mitarbeiten (CALNE 61).
In den einzelnen Operationsphasen ist dieLeber entweder hochgradig pathologisch verändert, fehlt ganz oder beginnt nach längerer Ischaemizeit nach der Revaskularisation eben erst ihre Funktionen aufzunehmen (STARZL 290). Es dürfen deshalb nur Narkotika angewandt werden, die möglichst gering hepatotoxisch sind und nicht überwiegend in der Leber abgebaut werden.
Anaesthesiologische Probleme während einer Lebertransplantation entstehen im zunächst durch den meist hohen intraoperativen Blutverlust, dann durch die erheblichen zirkulatorischen Veränderungen durch Unterbrechen des venösen Rückflusses der Vena cava inferior und der Pfortader in der anhepatischen Phase und drittens durch die metabolischen Veränderungen im Säure-Basen-Haushalt und der Blutzuckerregulation, in der anhepatischen Phase und nach Freigebe der Zirkulation. Während der Empfängeroperation, insbesondere bei bestehender Leberzirrhose und portaler Hypertension kann der Blutverlust erheblich sein und ein mehrfaches des physiologischen Blutvolumens betragen. Dazu kommt, daß die Grundkrankheit Störungen im Blutgerinnungssystem bedingt, oder daß während der anhepatischen Phase die leber-

abhängigen Gerinnungsfaktoren fehlen (ALDRETE 14). Die anhepatische Phase ist neben der erheblichen zirkulatorischen Störungen und Veränderungen in der Blutgerinnung vom Fehlen der Metabolisierung der Anaesthetika geprägt. Steuerungsprobleme in der Narkose können bedeutsam werden.
ALDRETE (14) wendet vor allem kurzzeitig wirkende Substanzen, wie Fluoroxin als Zusatz zu einem N_2O-O_2 Gemisch an (STARZL 287). Diese Kombination macht einen raschen Wechsel in der Narkosetiefe möglich, bzw. eine sofortige Unterbrechnung der Narkose, falls die Umstände es erfordern.

Für die Operation sind mindestens zwei Anaesthesisten nötig; während der eine die Narkose überwacht, muß der andere die Monitoren überwachen und Stoffwechselstörungen so früh erkennen, daß sie korrigierbar sind, bevor sie zu schwerwiegend werden (CALNE 6o, SAMUEL 263). Zum Erreichen einer postoperativen Analgesie, die eine grosse Erleichterung für Patient und Pflege bringt, wurde in der Regel eine zusätzliche epidurale Anästhesie durchgeführt. Sie ist kontraindiziert bei Patienten mit portaler Hypertension oder hochgradig veränderten Blutgerinnungsfaktoren wegen der Gefahr intra- oder subduraler Blutungen.

2.2.2.2 Hepatektomie des Spenders

Das Abdomen des Spenders wird durch eine bilaterale subcostale Incision eröffnet (CALNE 44,5o,47). Die Leber wird skelettiert, ein Katheter in die Vena mesenterica superior eingeführt und die Leber sofort perfundiert und gekühlt. Eine zweite Kanüle wird in die Vena cava inferior unterhalb der Abgänge der Nierenvenen eingeführt; durch diese kann Spenderblut gesammelt und das Perfusat abfliessen (CALNE 47,49). Die Abkühlung der Leber muß sofort begonnen werden, da sonst ein irreversibler Schaden des Transplantates entsteht (CALNE 44). Diese Initialperfusion soll an anderer Stelle besprochen werden.
STARZL hat auch die Methode der Ganzkörperabkühlung angewandt und die Leber dabei erst nach Herausnahme perfundiert (HARDY 137, STARZL 29o). Nach erfolgter Perfusion werden die Gefässe und der Ductus choledochus durchtrennt und die Leber entnommen.

2.2.2.3 Die Empfängeroperation

Ursprünglich wurde bei der Hepatektomie des Empfängers eine Splenektomie vorgenommen, die heute jedoch nicht mehr durchgeführt wird (STARZL 298). Nach der Methode von STARZL wird folgendermaßen vorgegangen:
Die Leber wird skelettiert, wobei am Leberhilus begonnen wird. Dann werden die Ligamente zum Magen und zum Zwerchfell durchtrennt. Die infrahepatische Vena cava und die Vena cava inferior überhalb der Leber werden abgeklemmt und durchtrennt. In dieser Phase der Operation ist der Blutrückstrom zum Herzen um etwa 5o% erniedrigt und es muß schnellstens genügend Flüssigkeit in die Vena cava superior infundiert werden (CALNE 5o).
Eine Dekompressionsdrainage in der anhepatischen Phase ist heute nach Meinung aller Autoren beim Menschen überflüssig (GUETGEMANN 127, CALNE 59, STARZL 298, 29o).
Bei der Lebertransplantation am Menschen ist eine Umleitung des Pfortader-und Systemvenenblutes beim Empfänger durch einen Bypass in der anhepatischen Phase nicht notwendig. Primaten können den akuten Verschluss der Pfortader gut tolerieren (CHILD 71, LIE 196).
Bei den ersten menschlichen Lebertransplantationsempfängern wurden noch splenojugulare und femoro-jugulare Dekompressionsdrainagen angelegt (STARZL 297). Dieses Vorgehen war mit dem Auftreten von Pulmonalembolien, die zumindest in zwei Fällen zum Tode des Empfängers führten,(STARZL 29o) belastet. Thrombembolien bildeten sich entweder in den Kanülen und gelangten noch während der Operation in die Lunge, oder sie entstanden später an der Stelle, wo der Katheter in der Vena femoralis befestigt war (STARZL 287). Durch Verzicht auf venösen Bypass kommt es zu keiner letal wirkenden Kreislaufreaktion, obwohl der cardial output um die Hälfte zurückgeht.
Bei einigen Patienten wurde eine deutliche Stauung des Intestinums beschrieben, die sich jedoch nach Wiederherstellung der venösen Zirkulation durch die neu transplantierte Leber wieder zurückbildete . (STARZL 29o). Diese Besonderheit beim Menschen kann mit der reichlichen Anlage von kollateralen Venen, über die das venöse Blut nach Abklemmung der Pfortader und der unteren Hohlvene zum rechten

Herzen gelangt und deren Kapazität bei Erkrankungen der Leber noch erhöht ist, erklärt werden. (CALNE 48, STARZL 29o, PICACHE 247).In den letzten Jahren wurde eine venöse Dekompression der unteren Körperhälfte in keinem Fall mehr durchgeführt, was erhebliche Vorteile mit sich bringt (STARZL 298). In dieser Phase muß ausreichend Blut über die Vena cava superior transfundiert werden.Zur Stabilisierung des Kreislaufes kann jedoch ein femo-jugularer Bypass erforderlich werden, wie es in jüngster Zeit bei besonders gefährdeten Patienten mit einer unterstützenden Rollerpumpe wieder aufgegriffen wurde.
Die Hepatektomie des Empfängers ist verhältnismässig einfach, wenn die Leber des Empfängers klein und zirrhotisch ist, sie ist schwierig bei einer Tumor-Leber oder bei bestehender portaler Hypertension, da Thermokauterisierung nicht genügt und jedes Gefäss ligiert werden muß (CALNE 44).
Revaskularisation der Spenderleber:
Die vaskuläre Rekonstruktion des orthotopen Leberhomotransplantates läuft wie folgt ab: Die Anastomose der suprahepatischen Vena cava inferior ist die erste und zugleich die schwierigste, da die Masse der Leber die Sicht verhindert (CALNE 5o). Als zweites wird die PFORTADER anastomosiert, vor der Vervollständigung dieser Naht wird die Spenderleber mit PPF (Plasma-Protein-Fraction) bei Raumtemperatur perfundiert um die sauren Metaboliten und die Anhäufung von Kaliumionen auszuwaschen und die Leber wieder zu erwärmen (CALNE 5o). Daran wird die infrahepatische Vena cava inferior und die Arteria hepatica anastomosiert, wobei die Arteria hepatica des Spenders an die Arteria hepatica des Empfängers im Bereich des Abganges der Arteria gastroduodenalis anastomosiert wird (CALNE 5o).
Wesentliche Voraussetzungen für intakte Gefäßanastomosen, insbesondere an der Arteria hepatica, sind Intima adaptierende Nahttechniken, um eine Thrombosierung und eine dadurch bedingte Infarzierung des Transplantates zu verhindern (GÜTGEMANN 128, PUTNAM 249).
STARZL (297) beschreibt eine intraluminale evertierende Naht für die Anastomosen. Die Pfortader sollte in ihrer Länge der Norm entsprechen, die anastomosierte Arteria hepatica möglichst lang sein (STARZL 297).
Gefäß- und Gallengangsanomalien sind nicht selten (ca. 4o%), wobei multiple Arterien am häufigsten anzutreffen sind (STARZL 29o).

STARZL erwähnt, daß bei zwei Kindern mit besonders ungewöhnlichen anatomischen Verhältnissen die technischen Probleme nicht zu lösen waren, sodaß die Kinder einige Tage nach der Operation starben (STARZL 287).

2.2.2.4 Gallengangsrekonstruktion

Ein noch nicht zufriedenstellend gelöstes Problem ist die Gallengangsrekonstruktion (LIE 196), um einen befriedigenden biliären Abfluß zu erhalten (PUTNAM 249).
CALNE gibt an, anfänglich bei seinen Lebertransplantationen seien zwischen 3o und 5o% der verstorbenen Patienten an Gallengangskomplikationen starben; diese Zahl, so meint er, wäre noch höher, wenn die Patienten, die in einer frühen Phase der postoperativen Zeitspanne starben, lang genug am Leben geblieben wären, um eine biliäre Komplikation zu entwickeln (CALNE 61, DURST 96).
Bei der direkten Choledocho-Duodenostomie sind Nahtinsuffizienzen nicht selten, da das distale Choledochusende des Spenders minder perfundiert sein kann und nicht selten ziemliche Spannung auf der Anastomose besteht (CALNE 61).
Jedoch wird bei dieser Technik die Funktion des Sphincter oddi, als Schutz vor aszendierenden Infektionen erhalten (CALNE 48, WILLIAMS 343).
Bei Tierexperimenten sind bei Ausschalten des Sphinkter oddi Cholangitiden mit nachfolgenden Leberabscessen fast immer die Folge. Ähnliche Erfahrungen wurden beim Menschen gemacht, wenn der Gallenabfluß über eine Choledocho-Duodenostomie in das Duodenum führte und den Sphinkter umging (CALNE 48/61), FULGINITI 117).
Bis 1973 rekonstruierte STARZL den Gallengang durch eine Cholezystoduodenostomie, wobei der Ductus choledochus abgebunden wurde (LIE 196, STARZL 297,298,29o, FORTNER 114, PUTNAM 249).
Techniken, bei denen die Gallenblase in dieser Weise zur Rekonstruktion benutzt wird, haben den Nachteil, daß das enge Ductus cysticus verstopfen kann und sich im blinden Ende des Ductus choledochus,das distal vom Anfang des Ductus cysticus liegt, Gallerückstände ansammeln können (CALNE 61, 49, LIE 196, STARZL 298) Eine Obstruktion des extrahepatischen Gallengangs durch diese Rückstände, die hauptsächlich aus einem kollagenähnlichen Material

besteht(MC MASTER 218a)war häufig der Grund für die in der ersten postoperativen Woche auftretenden Gallengangskomplikationen (CALNE 61, PUTNAM 249).
CALNE führt die Bildung dieser "Bile sludges" auf Ischämie, Infektionen oder Toxizität von Medikamenten, z.B. Immunsuppressiva zurück (CALNE 61, MCMASTER 218a).
In manchen Fällen verwendet STARZL eine lange Roux-Y-Schlinge, um bei der Cholecystojejunostomie eine gastrointestinale Kontamination zu verhindern (STARZL 298, PUTNAM 249).
Tritt ein Ikterus auf und wird eine Obstruktion durch eine Cholangiographie nachgewiesen, so wird die Gallenblase herausgenommen und eine Choledocho-Choledochostomie oder eine Choledochojejunostomie angelegt.(PUTNAM 249, STARZL 298, CALNE 61).
CALNE hat eine neue Technik erfolgreich angewandt:
Um den Sphinkter oddi zu erhalten, und eine weite Anastomose mit guter Blutzufuhr zu erreichen und um keine Möglichkeit zur Ansammlung von Gallerückständen zu bieten, benutzt er die Gallenblase als Kondukt zwischen dem Choledochus des Spenders und des Empfängers. Die Gallenblase des Spenders wird aus ihrem Leberbett gelöst, somit bleibt ihre Blutzufuhr erhalten (SANDBLOOM 264, WADDELL 332).
Der Ductus choledochus der Spenderleber wird etwa 2-3 cm distal der Abzweigung des Ductus cysticus schräg zurückgeschnitten. Dann wird der Fundus der Gallenblase mit diesem schräg abgeschnittenen Ende des Ductus choledochus anastomosiert. Nach erneutem sorgfältigem Auswaschen der Gallenblase wird dann der Fundus mit dem ebenfalls schräg abgeschnittenem Ende des Empfängercholedochus anastomosiert. In die Gallenblase wird eine speziell konstruierte T-Drainage eingelegt, wobei der eine Arm des T-Rohres im Spender-, der andere im Empfängercholedochus zu liegen kommt.
CALNE spült durch diesen Katheter den Gallengang mit Kochsalzlösung, um eine Sludgebildung zu verhindern. Mit dieser Methode hat CALNE bisher zufriedenstellende Ergebnisse erzielt. (CALNE 61).

3. Sperderauswahl

Bei der Beschaffung geeigneter Homotransplantate sind die technischen Probleme der Organgewinnung und Konservierung eng verknüpft mit ethischen Betrachtungen. Die Bedingungen für die Feststellung des Todeseintrittes beim Organspender, wie auch Probleme, die sich aus der Zusammenarbeit von Ärzteschaft und Öffentlichkeit ergeben, sind Fragen, die dabei auftreten (STARZL 29o).
Es versteht sich von selbst, daß für die Spenderauswahl volle organische Gesundheit vorausgesetzt wird und Grösse und Gewicht der Leber in angemessenem Verhältnis zum vorgesehenen Empfänger, etwa einem Kleinkind, stehen müssen (GÜTGEMANN 128).
Volumendifferenzen zwischen einer zu grossen Leber und einem zu kleinen Organismus führen zur Kompression des Transplantates mit nachfolgender ischämischer Schädigung (GÜTGEMANN 128), oder zu Schwierigkeiten, das Abdomen zu schliessen.

3.1. 'Heart-beating-cadaver'

Da im Gegensatz zurNiere die Leber ein unpaares Organ ist, kommen als Spender nur Leichen in Frage (LIE 196, TERBLANCHE 317).
Über den Primärerfolg einer Lebertransplantation entscheidet zunächst die Vitalität des Transplantates (CALNE 61, STARZL 287, 29o).
So ist der geeignetste Spender ein Mensch, dessen Hirnfunktionen nicht mehr intakt sind, dessen Kreislauf jedoch noch in Gang ist und dessen Atmung mechanisch aufrecht erhalten wird (CALNE 61).
Ist ein geeigneter Spender gefunden und die Erlaubnis zur Organentnahme eingeholt, so muß alles unternommen werden, um eine gute Durchblutung der Leber aufrecht zu erhalten (STARZL 29o).
Es gibt keinen Zweifel, daß die Leber eines 'heat-beating-cadaver', das geeignetste Transplantat darstellt (CALNE 61, FORTNER 114, FOX 115, LIE 196, STARZL 287, 29o, TERBLANCHE 317, PUTNAM 249).
Falls das cardiovasculäre System versagt, kann ein Herz-Lungen-Bypass einen kurzzeitigen Ersatz bieten, bis die Leber entfernt ist (STARZL 287, 298, WILLIAMS 342, CALNE 61).

CALNE, berichtet, daß bis vor kurzem, als der Gehirntod noch nicht voll akzeptiert wurde, die Organentnahme erst dann begonnen werden konnte, wenn nach dem Abschalten der mechanischen Ventilation der Kreislauf versagt hatte. Meist erlitt die Leber dabei einen schweren ischämischen Schaden, da das Herz eine Zeit lang desoxygeniertes Blut durch den Körper pumpte (CALNE 61).
Erst in den letzten Jahren wurde es möglich, die Organentnahme sofort nach dem Stillstand der mechanischen Beatmung oder auch währenddessen zu beginnen. Heute wird dieser 'Heart-beating-cadaver'als einzig möglicher Spender für eine Lebertransplantation betrachtet (CALNE, 59, 61, FORTNER, 114, GÜTGEMANN, 128, STARZL, 29o).
Daß die Öffentlichkeit die Entnahme eines Organs von einem hirntoten Menschen akzeptiert hat, ist ein wichtiger Schritt in der Organtransplantation.
Da die Erhaltung der vollen Vitalität und Funktionstüchtigkeit der Leberzellen entscheidend von der Aufrechterhaltung eines ausreichenden Systemkreislaufes abhängt, kommt es wesentlich auf das Zusammenspiel zwischen Ärzten, die den sicheren Hirntod eines potentiellen Organspenders feststellen und den transplantierenden Ärzten an. Erforderlch ist die exakte, dokumentarisch belegte und jederzeit nachprüfbare Feststellung des totalen, irreversiblen Funktionsverlust des Gesamtgehirns und zwar auf Grund der Prognose der primären Hirnschädigung, des weiteren klinischen Verlaufes, der vollen Ausprägung aller neuropathologischen Merkmale und eines nach jeder Richtung gesicherten, absolut isoelektrischen Elektroenzephalogramms unter Ausschaltung jeglicher Noxen (LIE 195).Als Nachweis des Hirntodes ist heute die völlige Unterbrechnung des Hirnkreislaufes mittels Hirnarterienangiographie anerkannt (GÜTGEMANN 128).

3.2. Organspende im Kindesalter

Die bekannten Schwierigkeiten, in ausreichendem Maße für Erwachsene Organe zur Transplantation zu bekommen, sind für die kindliche Transplantationschirurgie noch um vieles grösser. In der Regel sind es im Falle der Erwachsenenspende jüngere Personen, die einem schweren Schädel-Hirntrauma erliegen. Die Zahl derartiger Spender im Säuglings- und Kleinkindesalter ist so gering, daß für die Organspende ein weiterer Spenderkreis gesucht werden muß. Nach den Erfahrungen von ZIMMERMENN (36o) kann man in der Neugeborenzeit mit einer nicht unbedeutenden Zahl von potentiellen Spendern rechnen. Es sind dies Kinder mit Anencephalus, excessiven Hydrocephalus ohne Cortex oder asphytische Kinder. Die größten Probleme ergeben sich im Empfängeralter von fünf Monaten bis zu drei Jahren. Dies ist der Lebensabschnitt in dem ein grosser Teil der Gallengangsatresie-Patienten zur Transplantation ansteht (ZIMMERMENN 36o, 353).

3.3. Ethische Probleme

Die psychologisch-menschlichen Schwierigkeiten nächster Angehöriger dürfen nicht unterschätzt werden, da es sich bei den in Betracht kommenden Spendern überwiegend um junge Menschen handelt,die meist durch Hirnverletzungen oder intracranielle Blutungen gestorben sind. Die Befragung nächster Angehöriger im Augenblick der Todesfeststellung bedeutet nicht nur für die Angehörigen, sondern auch für die fragenden Ärzte eine erhebliche psychische Belastung, wenn nicht gar eine Überforderung hinsichtlich der juristischen Verbindlichkeit der Einwilligung in dieser Situation. Aus dem zunehmenden Verständnis der Öffentlichkeit für die Berechtigung der Transplantation auch eines unpaaren Organs, wie Herz und Leber, kann man eine gewisse Erleichterung erhoffen (GÜTGEMANN 128, WILLIAMS 343).
Zur Zeit ist ein Gesetz in Vorbereitung, das die Entnahme von Organen gestattet, es sei denn, der Tote hat eine schriftliche Erklärung bei seinen Papieren, die eine Organentnahme verweigert.

3.4 Kriterien für die Spender-Empfänger-Wahl

Die Wahl des geeigneten Spenders für eine Lebertransplantation orientiert sich an der Identität der Hauptblutgruppen von Spender und Empfänger, wobei der Rhesusfaktor eine untergeordnete Rolle spielt (GÜTGEMANN 128, CALNE 61).
Die Zeit, die für die Untersuchungen eines passenden Spenders zur Verfügung steht, ist sehr kurz im Vergleich zur Nierentransplantation. Auch die ausserordentlichen Schwierigkeiten in der Erlangung von Spenderlebern lässt meist keine grösseren Übereinstimmungen zu (STARZL 288 , PUTNAM 249).
STARZL schlägt vor, wann die Zeit knapp ist, alle normalen, üblichen Immunologischen Restriktionen zu ignorieren (STARZL 249).
Er zeigt bei sieben erfolgreichen Lebertransplantationen, daß nicht einmal eine unbedingte Notwendigkeit für eine ABO-Übereinstimmung erforderlich ist, (PUTNAM 249), wie LIE es fordert (LIE 196).

Bis heute kann der Wert der HistokompatabilitätsÜbereinstimmung bei Lebertransplantationen noch nicht genau beurteilt werden, da bei den bisherigen Transplantationen die Übereinstimmung nur in wenigen Fällen gegeben war. Betrachtet man jedoch die Ergebnisse in den verschiedenen Transplantationsreihen, so ergibt sich keinerlei Korrelation zwischen der Überlebenszeit der Empfänger und der HL-A Übereinstimmung zwischen Spender und Empfänger (PUTNAM 252 a).

3.5 Statistik

Theoretisch sollte es keinen Spendermangel geben.
Schon im Jahre 1967 führte TERBLANCHE eine Untersuchung über die möglichen zur Verfügung stehenden Leberspender in England durch (TERBLANCHE 317), und stellte fest, daß im Jahre 1964 3613 Patienten, die jünger als 45 Jahre waren, nach Kopfverletzungen, Subarachnoidalblutungen oder Hirntumoren starben.
Im Jahre 1972 führte FOX eine retrospektive Studie in der Bevölkerung von Milwaukee County, Wisconsin, vom Jahre 1966 durch, um die Nachschubprobleme in der Lebertransplantation aufzudecken. Er stellte fest, daß 4,4% aller Todesfälle die Anforderungen für eine Lebertransplantation erfüllten. Todesfälle durch cerebrale Traumen eigneten sich am besten als Leberspender (FOX 115).

Da bis heute noch ein Mangel an geeigneten Spendern besteht, befürwortet CALNE eine enge Zusammenarbeit der Krankenhäuser, Er schlägt vor, ein Chirurgenteam zum Spender hin zu transportieren, während ein anderes Team die Empfängeroperation startet (CALNE 59, LIE 197).

4. Indikationen für die orthotope Lebertransplantation

Die Lebertransplantation hat ihre Indikation bei den Krankheiten, die mit herkömmlicher Therapie nicht zu beeinflussen sind und die regelmässig in kurzer Zeit zum Tode führen (LIE 196). Theoretisch könnte jeder, der eine spezifische Leberkrankheit hat, die keine Aussicht auf Heilung hat, ein potentieller Empfänger für ein Transplantat sein. (CALNE 61). Unter dem Aspekt, daß jährlich in der Bundesrepublik etwa 3500 Patienten an definitivem Leberversagen sterben, fällt der Lebertransplantation eine wichtige Aufgabe zu (GÜTGEMANN 132).
Man muß zwei grosse Kategorieren von Lebererkrankungen unterscheiden (CALNE 61). Einmal die nicht neoplastischen Leberparenchymschäden, besonders die häufigen Formen der Leberzirrhose und der Gallengangsatresien, zum anderen die primär malignen neoplastischen Lebererkrankungen, die Tumoren; gewöhnlich handelt es sich um das primäre Hepatom und das Cholangiocarcinom.

Zwei grundsätzliche Betrachungen sind noch erwähnenswert:
STARZL weist auf den Einfluß des Alters der Leberempfänger hin; es ist nicht überraschend, daß jüngere Patienten eine bessere Prognose nach einer Lebertransplantation haben als ältere. Die ein-Jahres-Überlebensrate für Patienten über 40 Jahre ist 10%. Die steigende Mortalität bei älteren Empfängern ist die Folge von pulmonalen und anderen Infektionen, von Schwierigkeiten in der Aufrechterhalung adäquater Ernährung oder neurologischer Komplikationen (PUTNAM & STARZL 249).
CALNE ist der Ansicht, daß auch der Zeitpunkt der Operation von größter Wichtigkeit ist (CALNE 61). Sobald es klar ist, daß der Patient nicht mehr aus dem Krankerhaus entlassen werden kann, sollte sofort eine Transplantation in Betracht gezogen werden.

Es ist ungerechtfertigt, meinte CALNE, zu warten,bis der Patient wegen einer hypostatischen Pneumonie im Sterben liegt, da es keinen adaequaten Ersatz für die Leberfunktion gibt, die die Verfassung des Patienten entscheidend verbessert, wie etwa die Haemodialyse bei den Nierenerkrankungen (CALNE 61, STARZL 287, PUTNAM 249).
Eine vor der Operation bestehende Infektion des Empfängers ist, nach Ansicht von CALNE, eine absolute Kontraindikation für eine Lebertransplantation. Fast alle Patienten, bei denen vorher irgendeine Infektion bestanden hatte, starben ziemlich schnell postoperativ an einer fortschreitenden, nicht mehr zu kontrollierenden Sepsis-Infektion (CALNE 61).
Ein paar Zahlen sollen nochmal die wichtige Aufgabe des Leberersatzes unterstreichen:
In Großbritannien sterben jedes Jahr etwa 5000 Patienten an Lebererkrankung, in den USA 15 000 Personen, Kinder mit biliärer Atresie nicht mit eingeschlossen (STARZL 287).
Es kommt natürlich nur ein Teil dieser Patienten für die Leber-Transplantation in Frage, da die Patienten relativ jung, frei von Krankheiten anderer Organe und psychisch stark genug sein müssen, um den Stress einer solchen grossen Operation zu überstehen (STARZL 287).

4.1 Primär maligne Neoplasien der Leber

Primäre Lebercarcinome sind im allgemeinen ausserordentlich bösartige Tumoren und die meisten Patienten sterben innerhalb von 4-6 Monaten vom Zeitpunkt der Diagnosestellung an (WILLIAMS 342). Derzeit herrschen noch kontroverse Meinungen darüber, ob diese Tumoren der Leber eine echte Indikation für eine Lebertransplantation darstellen (ABOUNA 2).
CALNE meint, daß die primär malignen Neoplasien, wenn möglich, durch eine partielle Leberresektion zu behandeln sind (CALNE 61). Sind jedoch beide Lappen befallen, so sollte man eine Transplantation in Betracht ziehen (CALNE 61).

4.1.1 Primäres Hepaton

CALNE befürwortet bei malignen Neoplasien die Lebertransplantation, wenn keine Metastasen erkennbar sind (CALNE 61). Es ist natürlich schwierig, etwaige Metastasen ganz auszuschliessen. Es schlägt er vor, zusätzlich zu den Routineuntersuchungen eine Lungentomographie, eine totale Skelettszintigraphie und eine abdominelle Lymphographie, eine Angiographie der Vena cava, der Vena portae und der Arteria hepatica durchzuführen (CALNE 61).
Die Primärtumoren der Leber, in Afrika und Asien eine schnell zum Tode führende Erkrankung, wachsen jedoch in Europa und Amerika langsamer und metastasieren erst spät.
CALNE berichtet, daß sein längst überlebender Leberempfänger eine eine Frau ist, die wegen eines primären Hepatoms transplandiert wurde (CALNE 61).
LIE und GÜTGEMANN vertreten auch die Meinung, daß bei einem primären Hepatom ohne regionale bzw. Fernmetastasen eine Lebertransplantation indiziert ist, solange noch die konventionelle Therapie des Malignoms nicht definitiver, sondern palliativer Natur ist (LIE 196, 197, GÜTGEMANN 127, 128). Auch FORTNER betrachtet die primären Neoplasien als Indikation für den Leberersatz (FORTNER 114).
ABOUNA und WILLIAMS betonen, daß Patienten mit einem primären Hepatom auf alle Fälle für eine Lebertransplantation in Frage kommen, da die infauste Prognose bei palliativer Behandlung einer relativ langen Überlebenszeit nach einer Lebertransplantation gegenüber steht (ABOUNA 2, WILLIAMS 342). ABOUNA meint, daß die Prognose des Leberersatzes sich erheblich verbessern kann, wenn die Lebertransplantation in Zukunft in einem früheren Krankheitsstadium wie bisher durchgeführt wird (ABOUNA 2).

STARZL ist demgegenüber anderer Ansicht. Er berichtet über seine Erfahrungen mit 12 Patienten, die primäre Hepatome, Cholangiocarcirome und ein Haemangiosarkom der Leber hatten. Von disen 12 Patienten starben sieben bald nach der Operation an Komplikationen, die nicht durch ihre Erkrankung hervorgerufen waren; die anderen fünf jedoch entwickelten alle Metastasen und starben zwischen 87 und 432 Tagen nach der Operation. Bei der Autopsie fand man weitgestreute Metastasen, meist enthielt die transplantierte Leber auch einen Tumor (STARZL 290, 291).
Wegen dieser Neigung, Tumorrezidive nach der Transplantation zu entwickeln, ist man in Denver sehr zurückhaltend geworden (PUTNAM 249).

Ausnahmen traten dann auf, wenn der Tumor eine zufällige Entdeckung in einer Leber war, die wegen anderer pathologischer Veränderungen entfernt wurde. So hatte einer der Leberempfänger von STARZL mit einer biliären Atresie ein kleines Hepatom in der excidierten Probe. Dieses Kind ist der längst überlebende Empfänger einer fremden Leber in STARZL's Serie (STARZL 290, 291). Auch PENN berichtet, daß bei Leberempfängern mit primärem Hepatom, häufig Malignome auftraten, besonders als Lymphosarkom und das Retikulosarkom (PENN 241). Obwohl man Metastasen dieser Tumoren ausschliesst, können doch okkulte Tumorzellen durch den Verlust des immunologischen Abwehrmechanismus des Empfängers, bedingt durch die chronische Immunsuppression, zum Rezidiv des Malignoms führen (PENN 241, 242).

4.1.2 Cholangiocarcinom

Obgleich Karzinome, die an der Bifurkation des Ductus hepaticus entstehen, langsam wachsen und verhältnismässig spät metastasieren, sind sie wegen ihrer Lokalisation am Leberhilus nur selten reserzierbar. Bei einigen Patienten kann ein Drain durch den Tumor hindurch geleitet werden und so zu einer Verminderung des Ikterus beitragen und ein einigermaßen erträgliches Leben noch für mehrere Jahre gewährleisten. Die durchschnittliche Lebensdauer betrug jedoch in zwei grossen Untersuchungsserien nur 15,5 und 14,6 Monate (WILLIAMS 342).
CALNE befürwortete früher auch die Lebertransplantation beim Cholangiocarcinom, da es sich früh durch den Ikterus bemerkbar macht (CALNE 61).
ABOUNA und WILLIAMS schliessen sich dieser Meinung an (ABOUNA 2, WILLIAMS 342).
Auch STARZL befürwortet die Lebertransplantation bei diesem sogenannten 'Klatskin'-Tumor. Von vier seiner Patienten, die diesen Tumor hatten, starben zwei postoperativ, einer entwickelte zwei Jahre nach der Operation ein Rezidiv und einer ist noch am Leben (STARZL 249). Im Gegensatz dazu, befürwortet TERBLANCHE bei einem Karzinom des Gallengangs die palliative Chirurgie der U-Kanüle kombiniert mit Röntgentherapie.

In seiner Serie von 26 Patienten zeigte er bessere Resultate als durch die Lebertransplantation (TERBLANCHE 311).
Er meint, daß die Lebertransplantation bei dieser Indikation solange nicht gerechtfertigt ist, bis die Ergebnisse sich nicht signifikant verbessert haben (TERBLANCHE 311, 313).

4.1.3 Statistik

Von 1963 bis 1976 haben 7o Patienten mit malignen Tumoren der Leber einen Leberersatz erhalten. Von 37 Patienten mit einem primären Hepatom überlebten 13 länger als drei Monate, einer sieben Monate, einer fast zwei Jahre. Ein Kind mit einer Gallengangsatresie und einem kleinen Hepatom überlebte 6,5 Jahre (STARZL 29o). Sieben der übrigen Patienten starben an Tumorrezidiven innerhalb 4 und 14 Monaten. Eine Frau überlebte fünf Jahre, bei ihrer Autopsie fand man keine Rezidive (CALNE 61).
32 Patienten erhielten auf Grund eines Cholangiocarcinoms eine Lebertransplantation. Fünf überlebten drei bis 23 Monate, vier andere Patienten waren über drei Monate am Leben, zwei davon starben nach acht Monaten an Rezidiven (ABOUNA 2).

4.2 Nicht-maligne Leberparenchym-Krankheiten

Eine bessere Indikation für eine Lebertransplantation sind Patienten nicht-maligner Leberschäden (STARZL 29o).
Dies gilt trotz der Tatsache, daß die technischen Schwierigkeiten noch grösser sind, denn Patienten mit nicht-malignen Leberparenchymkrankheiten sind im Allgemeinen in einem schlechteren Allgemeinzustand und haben einen fortgeschrittenen portalen Hochdruck (STARZL 29o).Die Prognose der Leberparenchymschäden ist verschieden, deshalb ist es auch bei dieser Krankheitsgruppe problematisch, den richtigen Zeitpunkt für die Transplantation zu bestimmen und nicht zu lange zu warten (CALNE 61).

4.2.1 Leberzirrhose

Zunehmend treten als Indikation für eine Lebertransplantation die sicheren Terminalstadien fortgeschrittener oder dekompensierter Leberzirrhosen in den Vordergrund, vorausgesetzt, alle konservativen Maßnahmen sind erschöpft (GÜTGEMANN 128).
Es ist sehr schwierig, über die Prognose der Leberzirrhose etwas Definitives auszusagen, denn die Statistiken aus verschiedenen Ländern geben verschiedene Zahlen an, weil die geographischen Unterschiede im Zirrhosetyp gross sind und weil Zahlen aus Spezialkliniken zu falschen Rückschlüssen führen müssen (WILLIAMS 342).
STONE hat den Krankheitsverlauf von155 Patienten genau analysiert, die mit Leberzirrhose in einem allgemeinen Krankenhaus in Birmingham während der Jahre 1959 bis 1964 Aufnahme fanden. (WILLIAMS 342).
Die fünf-Jahres-Überlebensrate beträgt nur 14,3% und zeigt, daß die Zirrhose eine schlechtere Prognose hat als viele Carcinomformen. Das Auftreten von Ascites ist ein schlechtes prognostisches Zeichen und nur 28,6% dieser Patienten überleben länger als acht Monate. In einer anderen Untersuchung wurde festgestellt, daß 54% der Zirrhosepatienten an einer ersten Blutung aus Oesophagusvarizen starben (WILLIAMS 342).
Alle Autoren befürworten die rechtzeitige Operation eines Zirrhosepatienten, ausgenommen Alkoholzirrhose-Patienten (CALNE 61, STARZL 287, 29o, PUTNAM 249, EISEMAN 97, GÜTGEMANN 127).
Die Ergebnisse mit der Lebertransplantation bei Alkoholzirrhose sind sehr unbefriedigend, berichtet STARZL (STARZL 249).
Von elf transplantierten Patienten überlebte nur einer längere Zeit, ein ehemaliger Profifußballer. Ein anderer Patient lebte nur weniger als zwei Monate nach der Operation (STARZL 29o, 249).
STARZL meint jedoch, wenn der Patient dem Alkoholabusus entsagt hat, sollte es keine eigentliche Kontraindikation mehr geben (PUTNAM 249)
In der Praxis jedoch, schränkt er ein, hat der unsichere Verlauf dieser Krankheit dazu geführt, daß man zögert, einen solchen Patienten einer Lebertransplantation zu unterziehen. Auch CALNE unterstreicht diesen Aspekt. Der Alkoholzirrhotiker, der im Koma

ins Krankenhaus eingeliefert wird, stirbt entweder sofort oder kann sich so gut erholen, daß er das Krankenhaus wieder verlassen kann (CALNE 61).
Durch das lange Abwarten bei einem Zirrhosepatienten entwickelt sich oft eine oder mehrere Komplikationen; meistens gastrointestinale Blutungen, Pneumonie oder andere Infektionen oder eine hepatische Encephalopathie und diese gefährden natürlich die Transplantation (CALNE 61, EISEMAN 97).
LIE bestätigt, daß im Endstadium der Lebercirrhose oft der Stoffwechsel des Organismus meist schon entgleist ist und dadurch der postoperative Verlauf von Anfang an stark belastet ist (LIE 197, STARZL 29o).
Um bessere Ergebnisse bei dieser Gruppe von Patienten zu erzielen, muß die Transplantation früh genug erfolgen, bevor Komplikationen auftreten können.

4.2.2 Biliäre Atresie

Nur bei einem Viertel aller Kinder die mit einer extrahepatischen Gallengangsatresie geboren werden, ist es möglich, den anatomischen Defekt zu korrigieren (WILLIAMS 342), die anderen sterben vor dem dritten Lebensjahr. STARZL meint, daß die extrahepatische biliäre Atresie eine absolute Indikation für den Leberersatz darstelle, dagegen bestehe bei der intrahepatischen Gallengangsatresie nur eine relative Indikation, weil Kinder mit dieser angeborenen Krankheit ohne besondere Behandlung relativ lang überleben (STARZL 29o, 287, WEIL 339).
LIE und GÜTGEMANN befürworten auch in einem solchen Fall, je nach dem klinischen Bild, die Transplantation.
(LIE 196, GÜTGEMANN 127).
Voraussetzung ist aber immer die histomorphologische Absicherung auf Grund eines Leberexzidates durch eine PE, wie der Ausschluss einer operativ korrigierbaren extrahepatischen Atresie der grossen Gallengänge. STARZL unterstreicht, daß für die Indikation das klinische Bild richtungsweisend bleibt, wobei die klinischen Zeichen der irreversiblen Leberinsuffizienz in ihrem Ausmaß für den Zeitpunkt der Lebertransplantation maßgebend ist (GÜTGEMANN 127).

Kinder mit biliärer Atresie sind allgemein gute Kandidaten für eine Transplantation, denn diese Patienten befinden sich normalerweise bis zum letzten Stadium ihrer Krankheit in einem guten Allgemeinzustand (WEIL 339, PUTNAM 249).
In manchen Fällen ist es jedoch sehr schwierig oder sogar unmöglich, das Transplantat zu revaskulieren, da eine hohe Frequenz von Gefäßanomalien vorhanden ist (LILLY 2o8).
Diese führen in Verbindung mit dem geringen Kaliber der Gefässe bei den kindlichen Empfängern zu erheblichen technischen Schwierigkeiten (ABSOLON 13, STARZL 287, 249).
Nach einer grösseren Untersuchungsreihe an 29 Kindern, von denen acht schwere Gefäßanomalien hatten, schließt STARZL Kinder mit sehr komplexen Gefäßanomalien von einer Transplantation aus (LILLY 2o8, WEIL 339).
Trotzdem sind es bei STARZL in Denver diese Patienten mit der angeborenen Gallengangsatresie, die am längsten nach einer orthotopen Lebertransplantation überlebt haben (WEIL 339, PUTNAM 249).
Auch FONKALSRUD und FORTNER halten die biliäre Atresie für eine wichtige Indikation für die orthotope Lebertransplantation (FONKALSRUD 1o8, FORTNER 114).
CALNE vertritt in dieser Frage die gegenteilige Auffassung.
Für ihn sind Kinder keine Empfänger für ein Lebertransplantat.
Er begründet diese Ansicht folgendermaßen:
Das Kind selbst kann über die Schwere seiner Krankheit und über das Risiko der Operation nicht aufgeklärt werden. Auch die Eltern sind nicht in der Lage, die Qualen richtig einzuschätzen, die die Kinder durch eine Lebertransplantation und die nachfolgende Immunsuppression erdulden müssen. Das Hauptargument gegen die kindliche Transplantation ist die Beeinträchtigung des Wachstums, neben den anderen vilfältigen Folgen der immunsuppressiven Therapie, insbesondere der Cortisonwirkungen. (CALNE 61).

4.2.3 Chronisch-aggressive Hepatitis, akutes Leberversagen

Die akute Lebernekrose als Folge einer fulminanten Hepatitis oder Arzneimittelintoxikation hat eine ausserordentlich hohe Mortalität (WILLIAMS 342). Aus einer Übersicht, die TREY aufgestellt hat, war die Sterbeziffer bei 283 Patienten, die ins Koma kamen, 82% und sogar 96% bei denen, die eine akute Leberinsuffizienz durch Halothan bekommen hatten (WILLIAMS 342).
Die chronisch-aggressive Hepatitis und die postnekrotische Leberdystrophie sind ausgesprochen gute Indikationen für eine Lebertransplantation; die Patienten sind meist jünger und der Krankheitsverlauf ist relativ gut vorauszusagen (PUTNAM 249).
Ist präoperativ kein Hepatitis-B-Antigen nachzuweisen, meint STARZL, ist das Risiko, daß der Patient postoperativ wieder eine Hepatitis bekommt, sehr gering. Stellt man jedoch vor der Transplantation Antigen positives Blut fest, so stellt eine Reinfektion der neuen Leber, die größte postoperative Gefährdung dar (STARZL & PUTNAM 249).
Einer von STARZL's Patienten entwickelte auf diese Weise postoperativ eine akute Hepatitis, an der er starb (CORMAN 80).
STARZL schlägt vor, solche Australia-Antigen-positiven Patienten während und nach der Transplantation mit hohen Dosen Anti-HB_sAg Antiserum zu behandeln (PUTNAM 249, STARZL 290).
Auch CALNE sieht ein positives Australia Antigen nicht als Kontraindikation für eine Lebertransplantation an (CALNE 61).
Einer seiner Patienten mit Australia-Antigen positivem Blut, erhielt vor und während der Operation Hyperimmunglobulin; sechs Monate nach der Operation ist sein Blut immer noch Antigen negativ (CALNE 61).
Das Leberkoma eigne sich theoretisch gut für den Leberersatz, meint CALNE, da der Patient durch das vitale Transplantat wieder voll ins Bewußtsein zurückkehrt (GÜTGEMANN 128).
Die Prognose des akuten Leberversagens ist jedoch schwierig. Der Verfall der Patienten geht sehr schnell, deshalb scheint die orthotope Lebertransplantation als Therapie nicht so geeignet. STARZL berichtet, daß er Patienten mit akutem Leberversagen

bisher noch nicht transplantieren konnte, da er in der kurzen Zeitspanne, in der die Patienten einen Leberersatz erhalten müssen, kein geeigneter Spender zur Verfügung stand (PUTNAM & STARZL 249). Die meisten Autoren befürworten in diesem Fall den temporären extracorporalen Leberersatz (DIAZ 89, CALNE 48, LIE 196, EISEMAN 99).
Erst bei Ineffektivität, meint LIE, sei eine orthotope Transplantation in Betracht zu ziehen (LIE 196).

4.2.4 Angeborene Stoffwechselstörungen der Leber

Eine orthotope Lebertransplantation kann auch für Patienten in Betracht gezogen werden, die an angeborenen Stoffwechselstörungen leiden (CALNE 61, PUTNAM 249).
STARZL hat gute Ergebnisse bei dieser Gruppe von Patienten erzielt. In Frage kommen die Wilsonsche Krankheit, der Alpha-$_1$-Antitrypsinmangel und die Tyrosinaemie (PUTNAM 249).
DALOZE und CORMAN haben eine erfolgreiche Transplantation bei einem Patienten mit Niemann-Pick'scher Krankheit durchgeführt (DALOZE 81).
Bei der Wilson'schen Krankheit akkumuliert Kupfer im Körper; die Deposition von Kupfer im Gehirn und in der Leber kann subsequente degenerative Veränderungen hervorrufen.
STARZL behandelte zwei Kinder, die an dieser Krankheit litten (DUBOIS 95, GROTH 125). Beide überlebten fünf Jahre, eines lebt noch, das andere starb durch eine chronische Abstoßungsreaktion und durch eine teilweise biliäre Obstruktion.
Die metabolischen Studien an diesem Patienten zeigen, daß das Kupfer enthaltende Ceruloplasmin, das vor der Transplantation niedrig oder gar nicht nachweisbar war, sich postoperativ normalisiert hatte. Sechs Monate nach der Operation hatte sich derKupfergehalt der Zellen um das 15-fache gesenkt (PUTNAM 249, DUBOIS 95, STARZL 291).
Der Alpha-$_1$-Antitrypsin Mangel ist eine Erbkrankheit und prädisponiert zu infantiler Leberzirrhose; gelegentlich tritt es auch erst im Erwachsenenalter auf (SHARP 274, PUTNAM 251).

Im Jahre 1973 transplantierte STARZL erfolgreich einem 16-jährigem Mädchen mitZirrhose eine neue Leber (PUTNAM 249). DALOZE transplantierte einem zwei Jahre alten Kind mit Niemann-Pickscher-Krankheit eine neue Leber (DALOZE 81). Sie ist eine familiär auftretende stets tödlich verlaufende Lipidose im ersten bis zweiten Lebensjahr. Die Stoffwechselstörung normalisierte sich nach der Transplantation (DALOZE 81). Die vierte Stoffwechselkrankheit, die durch eine Lebertransplantation erfolgreich behandelt wurde, ist ein zehnjähriges Kind mit Tyrosinaemie, das ausserdem ein multifokales Hepatom hatte. Postoperativ normalisierten sich die pathologischen Werte schnell (PUTNAM 249).

4.2.5 Budd-Chiari Syndrom

Eine längere Überlebenszeit erzielten STARZL und PUTNAM bei der Behandlung eines Patienten mit Leberzirrhose und dem Budd-Chiari-Syndrom durch eine Lebertransplantation (PUTNAM 252). In einer Untersuchung stellte TAVILL fest, daß von 19 Patienten mit einem Budd-Chiari Syndrom 17 an akutem Leberversagen mit gastrointestinalen Blutungen innerhalb von sechs bis dreieinhalb Jahren nach Diagnosestellung starben (PUTNAM 252). Die mit orthotoper Lebertransplantation behandelte Patientin von STARZL hat 16 Monate nach der Operation eine normale Leberfunktion und ist in einem guten Allgemeinzustand. Auch in CALNE's Transplantationsserie befand sich ein Patient mit einem Budd-Chiari-Syndrom (CALNE 60).

4.3 Todesfälle durch irreversiblen Leberschaden

Für die Bundesrepublik Deutschland stellte das Statistische Bundesamt in Wiesbaden folgende Zahlen auf: (STATISTISCHES BUNDESAMT WIESBADEN 3o1).

Im Jahre 1974 starben an

Akuter und subakuter gelber Leberatrophie	275
Alkoholischer Leberzirrhose	2.159
Sonstige Formen der Leberzirrhose	14.55o
Eitrige Leberentzündung und Leberabsceß	47
Sonstige Krankheiten der Leber	2.o8o
Bösartige Neubildungen der Leber	1.169
Bösartige Neubildungen der intrahepatischen Gallenwege	29
Angeborene Mißbildungen der Gallenblase, der Gallengänge und der Leber	51

Damit ergeben sich rund 17.ooo Menschen, die im Jahre 1974 an Lebererkrankungen starben. Diese Zahlen machen deutlich, wie wichtig eine Weiterentwicklung der Lebertransplantation ist.

4.4 Indikation im Kindesalter

Die Indikationen für eine Lebertransplantation im Kindesalter werden weniger durch die grosse Zahl der im Erwachsenenalter auftretenden malignen Lebererkrankungen geprägt. An ihre Stelle treten vorwiegend die angeborenen, anatomischen Mißbildungen und isolierten Stoffwechselerkrankungen der Leber Die Indikationen für Transplantationen im Kindesalter werden von STARZL und CALNE unterschiedlich beurteilt.
Während CALNE wegen der notwendigen immunsuppressiven Therapie, die einen schwerwiegenden Eingriff in die körperliche Entwicklung, auch mit den sozialen Auswirkungen auf das Leben des Kindes darstellt, sehr zurückhaltend gegenübersteht (CALNE 6o),

wurden von STARZL bislang annähernd genau so viele Kinder wie Erwachsene transplantiert. Die wichtigste Gruppe stellen die intrahepatischen und nicht korrigierbaren extrahepatischen Gallengangsatresien dar. Auch Kinder, bei denen es gelang, durch eine Porto-Jejunostomie eine Gallendrainage zu erreichen, können durch eine progressive Zirrhose mögliche Transplantationsempfänger werden (ALTMANN, 15). Nach den Erfahrungen von STARZL hat die Lebertransplantation im Kindesalter ihre Indikation jenseits der Neugeborenenperiode im späten Säuglings- und dem frühen Kleinkindesalter, da insbesondere bei der Gallengangsatresie zuerst der Erfolg der KASAI'schen Operation abgewartet werden soll, bzw. durch diese Operation in einigen Fällen Zeit gewonnen werden kann (STARZL 299).
Im Jahre 1975 starben in der BRD 218 Kinder bis zu 15 Jahren an angeborenen Mißbildungen der Verdauungsorgane (wird in der Statistik nicht differenziert).

Angeborene Mißbildungen der Gallenblase,		
der Gallengänge und der Leber	(1974)	51
Leberzirrhose und Leberatrophie	(1974)	35
Bösartige Neubildungen der Leber	(1973)	1o

Das ergibt rund 1oo Kinder, von o-15 Jahren, die jährlich an Lebererkrankungen in der BRD sterben (STATISTISCHES BUNDESAMT WIESBADEN321).
Hinzu kommen noch die selteren angeborenen Stoffwechselkrankheiten wie die Wilson'sche Krankheit, der Alpha-$_1$-Antitrypsin Mangel, die Niemann'Pick-sche Erkrankung, die Galaktosämie und die isolierte Glykogenose (Typ IV).

5. Konservierung der Leber

Der Erhalt eines vitalen Organs ist eine der wichtigsten Voraussetzungen für eine erfolgreiche Organtransplantation. Hierbei ist die Verlängerung der ischämischen Toleranzzeit von entscheidender Bedeutung. Die Leber ist ein ausserge-wöhnlich empfindliches Organ im Hinblick auf die Ischaemie. Wird dieses Organ länger als 15 bis 2o Minuten bei 37°C ohne Perfusion belassen, so erleidet die Leber einen irreversiblen Schaden (CALNE 44). So kommt bei der Leber-transplantation der Art und Effektivität der Konservierung wegen dieser geringen organspezifischen Anoxietoleranz eine besondere Bedeutung zu (LIE 2o3). Nicht zuletzt wegen des Mangels an geeigneten Spendern, wodurch ein Transport des Trans-plantates zwischen Kliniken stattfinden muß, muß eine geeignete und vor allem mehrere Stunden bis eventuell Tagen dauernde, verlässliche Konservierungsmethode, die nicht zu aufwendig sein darf, gefordert werden (CALNE 44, OTTE 235).
Jede Methode der Aufbewahrung beabsichtigt entweder die metabolischen Anforderungen des Organs zu vermindern, oder seinen metabolischen Stoffwechselvorrat zu vergrössern (SPILG 282). Die meisten Forscherteams, die Organe in vitro aufbewahren, benützen folgende Modalitäten :
Hypothermie, Sauerstoffüberdruck, metabolische Inhibitoren, intermittierende oder Dauerperfusion, oder die einfache hypo-therme Lagerung.

5.1 Leberspülung

Nach erfolgter Freipräparation der Spenderleber, wird eine Kanüle in die Vena mesenterica superior eingeführt und die Leber mit einem erythrozytenfreien Medium gespült und gleichzeitig gekühlt (CALNE 44). In die Vena cava inferior wird eine zweite Kanüle eingeführt, um erst das Blut zu sammeln und dann das Perfusat abfliessen zu lassen. Dieser Leberspülung stimmen alle Autoren zu. Meist wird für dieses initiale Abkühlen eine Elektrolytlösung angewandt.

CALNE nimmt als Spülflüssigkeit zwei Liter Hartmann's Lösung, die 2000 IU Heparin enthält (CALNE 44, 46).
Nach der Konservierung muß die Leber nochmals gespült werden, bevor diese revaskularisiert wird. Dadurch werden die während der Konservierung anfallenden Stoffwechselprodukte und die während der hypothermen Konservierung freigewordenen Kalium-Ionen entfernt, die sonst bei Überflutung des Empfänger-organismus zum akuten Herzstillstand führen können (CALNE 44).

5.2 Normotherme Perfusion

Obwohl die normotherme Perfusion mit Blut in vitro die theoretisch physiologische Methode ist, hat sie sich in der Praxis nicht bewährt (CALNE 46).
CALNE berichtet über eine Haemolyse der roten Zellen, Thrombozytenaggregationen und Denaturierung von Proteinen, besonders wenn eine Blut-Gas Zwischenphase auftritt. Ausscheidungs- und Stoffwechselprodukte sammeln sich im rezirkulierenden Perfusat. Dazu kommt, daß die Leber sehr empfindlich für jegliche physikalische Schädigung durch das Perfundieren ist (CALNE 48).

5.3 Hypothermie

John Hunter war wahrscheinlich der erste, der die Hypothermie für die Gewebsaufbewahrung ausnützte. Im Jahre 1766 fror er zwei Karpfen in normalem Flußwasser ein, um den Fisch in einem gefrorenen Zustand am Leben zu erhalten. HUNTER dachte, daß dieser Versuch ein Schritt zur Verlängerung des Lebens sein könnte (STARZL 299). FUHRMAN und FIELD bewiesen, daß die physiologische Grundlage der Hypothermie ein exponentialles Gefälle des Verbrauchs an Sauerstoff des Gewebes relativ zur Kerntemperatur ist (STARZL 294). Von allen experimentell untersuchten Methoden der Leberkonservierung ist die Abkühlung der einfachste Weg, die rapide Verschlechterung des Organs, das von seiner Blutzufuhr abgeschnitten ist, aufzuhalten. CALNE bestätigte die Ergebnisse von FUHRMAN (CALNE 52).
LIE zeigte, daß bei 4°C der Sauerstoffverbrauch des Gewebes 5% des

normothermen Wertes beträgt (LIE 2o2).
LAMBOTTE berichtet über den Effekt der Hypothermie auf die Elektrolytbewegungen an der perfundierten Hundeleber:
es scheint, daß noch bei 4°C ein aktiver Ionentransport fortbesteht und daß dieser Energieverbrauch eine Zeitgrenze für die Hypothermie darstellt (LAMBOTTE 178).

5.3.1 Hypotherme Lagerung ohne Perfusion

Die Konservierung durch Dauerperfusion setzt einen grossen Aufwand an Geräten voraus, die insbesondere für den Transport von Spenderorganen nur begrenzt einsetzbar sind (LIE 2o3). Um diese Schwierigkeiten zu umgehen, wird an Verfahren gearbeitet, die Leber durch einfache hypotherme Lagerung zu konservieren. Es liegen viele experimentelle Arbeiten über die Anwendung der hypothermer Lagerung vor. Für die Experimente werden sowohl Schweine-, wie auch Hundelebern verwendet (CALNE 53, HADJIYANNAKIS 13o, LIE 2o3, LAMBOTTE 178, SLAPAK 278, STRUCK 3o7, SCHALM 266, TOTOVIC 323, WELCH 341).

ABOUNA berichtet über eine erfolgreiche sechs-stündige Konservierung durch einfache hypotherme Lagerung (ABOUNA 12).
Die Schweinelebern wurden mit einer Schwerkraftperfusion auf 4°C abgekühlt und dann in einem Plastikbeutel sechs Stunden gelagert. Die Lösung enthielt neben Elektrolyten, Dextran 4o, Ampicillin, Hydrocortison, Insulin und Dextrose (ABOUNA 12).
Wurden die Lebern in einfacher Ringer-Lactat-Lösung oder in cryopräzipitiertem Plasma gelagert, so waren die Transplantationen nicht so erfolgreich und die Empfängertiere starben im Leberkoma oder an Blutungen. (ABOUNA 12).

LIE und Mitarbeiter konservierten im Jahre 1971 Schweinelebern in Hypothermie durch einfache Lagerung in Ringer-Lactat-Lösung bei 2-4 °C für vier bis viereinhalb Stunden (LIE 2o2, 2o3). Die Transplantationsergebnisse waren gut.
Der Initialperfusion wurden 1ooo I.U./l Heparin und 2oo mg/l Procain HCl zugesetzt

SCHALM erreichte mit dieser einfachen Konservierungsmethode

eine Zeit von 2-2 1/2 Stunden. Er taucht die Lebern in eine spezielle Plasmalösung, der er verschiedene Zusätze wie Procain, Glucose, Hydrocortison und Penicillin zusetzt (SCHALM 268).

CALNE zeigt, daß eine einfache Lagerung der Lebern in Eis für 4-8 Stunden möglich ist (CALNE 52). Der Spül- und Auswaschlösung setzt er verschiedene Substanzen zu: Heparin, Hydrocortison, Phenoxybenzamin, Procain, Streptomycin oder Penicillin und Dextrose. Zur Konservierung werden die Lebern in eiskalter Ringer-Lactat-Lösung aufbewahrt. Die Transplantationsergebnisse waren gut (HADJIYANNAKIS 13a).

SLAPAK konservierte Rhesusaffenlebern mit hypothermer Lagerung sechs Stunden lang. (SLAPAK 278). Auch SPILG gelang eine erfolgreiche Transplantation einer bis zu acht Stunden mit einfacher hypothermer Lagerung konservierten Schweineleber (SPILG 282, 284). Als Spül- und Immersionslösung verwendete er frisch gefrorenes Schweineplasma mit verschiedenen Zusätzen. Er versuchte in seinem Experiment die Konservierungsdauer auf 13 Stunden auszudehnen. Dies gelang jedoch nur durch zusätzliche Perfusion und unter Zusatz von Zellmembranstabilisatoren (SPILG 284).

MIENY bestätigte die Ergebnisse von LIE und erreicht durch einfache Lagerung der Lebern in Ringer-Lactat-Lösung in Hypothermie eine erfolgreiche Konservierungszeit von sechs Stunden (MIENY 221). Er erreicht sogar eine teilweise erfolgreiche Konservierung mit dieser Methode bis zu 2o Stunden (MIENY 222). Seine Lösung, die er als Initial- und Immersionslösung benützt, ist eine Dextran-Elektrolyt-Sorbitol-Lösung.
OTTE und LAMBOTTE bestätigen diese lange Konservierungszeit durch ein Experiment, bei dem sie Hundelebern bis zu 19 Stunden in einer Collin's-Lösung in Hypothermie mit Isoproterenol als Zusatz erfolgreich konservierten (OTTE 235).

ZIMMERMANN und CALNE berichten über eine erfolgreiche Transplantationsserie, bei der sie 3o menschliche Lebern von verschiedenen

auswärtigen Krankenhäusern nach Cambridge oder London transportierten und deren Ischaemiezeiten zwischen 2,5 und 1o,5 Stunden variierten. Sie konservierten die Lebern durch einfache hypotherme Lagerung. Nur zwei von diesen 3o Lebern nahmen nach der Transplantation ihre Funktion nicht auf (ZIMMERMANN 361).

Zusammenfassend kann man feststellen, daß eine sichere Konservierung von 8-1o Stunden durch einfache hypotherme Lagerung und vorherige Spülung mit einem Perfusat zu erzielen ist.
CALNE und STARZL konnten diese Ergebnisse durch klinische Lebertransplantationen am Menschen durch postoperative hervorragende Leberfunktionen nach Konservierung mit einfacher Lagerung in Hypothermie unter Beweis stellen (CALNE 59, ZIMMERMANN 361, SLAPAK 277).

5.3.2 Hypotherme Lagerung mit intermittierender Perfusion

Einen Kompromiß stellt die Methode dar, während der hypothermen Lagerung in regelmässigen Abständen Perfusionen durchzuführen, um entstandene Stoffwechselprodukte aus der Leber auszuschwemmen.

CALNE berichtet über erfolgreiche Konservierungen von Schweinelebern über 17 Stunden durch Hypothermie und intermittierender Perfusion (CALNE 53). Die Leber wird in einen Plastiksack mit einer Kanüle für den Ausfluß gelegt, und dieser Sack wird in einen zweiten mit einer eiskalten Kochsalzlösung gelegt. Das Effluat wird durch sanften Unterdruck herausgesaugt. Das Intervall beträgt fünf Minuten. Das einzelne Perfusatvolumen beträgt 2o ml, das in 15 Sekunden durch gespült wird. Nach der CALNE'schen Methode wird einer Plasma-Protein-Fraktion folgende Substanzen zugesetzt:
Hydrocortison, Ampicillin, Dextrose, K_2HPO_4, $MgSO_4$,
er stellte es auf einen Ph von 6,8 ein (CALNE 51, 46).

LIE konservierte in Hypothermie und intermittierender Perfusion Schweinelebern bis zu 8 1/2 Stunden (LIE 2o4). In einem späteren

Experiment konnte er bis zu 12 Stunden konservieren, dabei wurde der Perfusionsdruck auf 15-2o cm H_2O gesenkt (LIE 2o3). Die Perfusionslösung wurde auf 2-4 °C abgekühlt und dreistündig intermittierend perfundiert.

IDEZUKI gelang es mit einer prinzipiell ähnlichen Technik Hundelebern bis zu 24 Stunden zu konservieren und erfolgreich zu replantieren (IDEZUKI 16o). Die Lebern wurden in 3o-minütigen Abständen mit dem Effluat in einem rezirkulierenden System reperfundiert. Das Perfusat bestand aus einer Ringer-Lactat-Lösung mit Dextran, Dextrose, Hydrocortison, Insulin, Heparin, Penicillin und $MgSO_4$ als Zusätze (IDEZUKI 16o).

1974 gelang es LIE und Mitarbeitern eine erfolgreiche Humanlebertransplantation, bei der die Leber unter Hypothermie mit intermittierender Perfusion konserviert wurde. Dabei wurde die Leber 4 1/2 Stunden konserviert (LIE 2o1).

5.4 Perfusionslösungen

Im Jahre 1812 berichtet LEGALLOIS, daß möglich sein müßte, ein Organ unbegrenzt zu erhalten, wenn man das Herz durch ein spezielles Perfusionssystem ersetzen würde (nach CALNE 43). Ein Jahrhundert später stellte HOOKER ein Perfusionssystem vor, das sowohl das Blut mit Sauerstoff versorgen konnte, wie auch das Blut mit verschiedenen Pulsdrucken durch ein Organ pumpen konnte (nach SPILG 282). Im Gegensatzu zum biochemischen Modell der Leberperfusion, für das eine möglichst wenig in den Stoffwechsel eingreifende Perfusionslösung Voraussetzung ist, kommt für die Organerhaltung im Dienste einer späteren Transplantation der Zusammensetzung des Perfusionsmediums entscheidende Bedeutung zu (CALNE 61).
Die Bedingungen für eine Flüssigkeit, die das Organ abkühlen soll, das nicht perfundiert wird, sind natürlich andere, wie für eine Flüssigkeit, die für eine Dauerperfusion vorgesehen ist.
Für die Konservierung der Leber in vitro mit Dauer- oder intermittierender Perfusion werden vier verschiedene Verfahren angegeben.

5.4.1 Perfusion mit verdünntem Blut

Diese Methode wurde von MILLER (225) und SCHIMASSEK (nach ORR 233) in das physiologisch-chemische Modell der Rattenleberperfusion eingeführt. In der Entwicklung von Methoden zur Leberkonservierung für Transplantationszwecke wurden Versuche mit heterologem und homologem Blut unternommen.

ABOUNA beweist in einer Studie, daß eine einfache Ringer-Lactat-Lösung für die Perfusion bei der Leberkonservierung nicht geeignet ist (ABOUNA 7). HICKMAN stellt in seiner Arbeit fest, daß jedoch auch eine mit heterologem Blut perfundierte Leber nur für den temporären, auxiliären Leberersatz geeignet ist (HICKMAN 145, 146). Er stellt einen erhöhten Widerstand im Pfortadersystem, eine erhöhte Freisetzung von intrazellulärem Kalium und eine Hyperbilirubinaemie fest. LAND bestätigt in seinen Untersuchungen diese Ergebnisse und beweist eine erhöhte xenogene Abstoßungsreaktion (LAND 185). Auch DEMIGUEL zeigt bei den mit heterologem Blut perfundierten Lebern eine signifikante Erniedrigung der respiratorischen mitochondrialen Steuerung und einen erhöhten Verlust an intrazellulären Kaliumionen (DEMIGUEL 85).
Die Verwendung von verdünntem homologen Blut stellte Ende der 60er Jahre ein beliebtes Perfusionsmedium dar.
BRETTSCHNEIDER berichtet 1968 in einer grossen Studie über die erfolgreiche Konservierung von Hundelebern mit verdünntem Blut in Hypothermie und mit hyperbarem Sauerstoff über 12 Stunden und erzielte zum Teil erfolgreiche Ergebnisse über 24 Stunden (BRETTSCHNEIDER 35). Das Vollblut verdünnt er zur Hälfte mit einer balancierten Elektrolytlösung mit Procain, Dextran 40, Glucose und Heparin. Auch STARZL verwendete in seinen Experimenten verdünntes Blut. Er konservierte Tierlebern über acht Stunden erfolgreich (STARZL 287). Bei sieben humanen orthotopen Lebertransplantationen war er erfolgreich mit dieser Konservierungsmethode (STARZL 293).

MARSHALL (215) und PAQUET (238) konnten durch Perfusion mit verdünntem Blut in Hypothermie und mit hyperbarem Sauerstoff eine Konservierungsdauer von sechs Stunden erreichen.
MIENY et al kühlte Schweinelebern mit verdünntem Blut und

konservierte mit dem gleichen Perfusat die Lebern 24 Stunden lang mit Dauerperfusion bei 15°C (MIENY 221). Das Perfusat bestand aus heparinisiertem Blut, das mit einer aus gleichen Teilen bestehenden Lösung aus Ringer-Lactat und Dextran 40 mit Zusatz von Penicillin und Streptomycin zur Hälfte verdünnt war. Die Funktion der Lebern wurde nur in vitro geprüft.

LISTER (209), sowie ZIMMERMANN (358) verglichen Konservierungsmethoden nach Perfusion mit Vollblut mit den Ergebnissen nach Perfusion mit Ringer-Lactat verdünntem Blut. Mit verdünntem Blut erzielten beide Gruppen bessere Ergebnisse. LISTER schlägt als alternatives Verdünnungsmittel ein niedermolekulares Dextran vor. So zeigt HOBBS (151), daß bei einer sechs-stündigen Perfusion mit Dextran 40 oder 70 verdünntes Blut, die Leber nur gering geschädigt wird, jedoch eine Verdünnung mit Ringer-Lactat-Flüssigkeit die Leber ödematös werden lässt.

Nach Ansicht von HELL ist jedoch ein azelluläres Perfusat einem zellulären, wie verdünntem Blut, überlegen, da Pumpen und Oxygenatoren die Zellen im Blut schädigen, wodurch es zur Bildung von Zellaggregaten kommt und somit zur Mikrozirkulation störenden Mikroembolien (HELL 141). Dies wurde von verschiedenen Forschergruppen bestätigt (CALNE 51, HUMPHRIES 157, SAMPSON 261, TUNG 326, ZIMMERMANN 357).
Diese Teams konnten eine längere Konservierungszeit mit nicht Hb-haltigen Lösungen im Vergleich zurPerfusion mit verdünntem Blut erzielen.

Zusammenfassend kann man sagen, daß mit verdünntem Blut in Hypothermie und mit hyperbarem Sauerstoff eine sichere Konservierungszeit von acht Stunden durch Perfusion erreicht werden kann, jedoch diese Zeitspanne mit anderen Perfusionsmedien verlängert werden kann.

5.4.2 Perfusion mit Elektrolytlösungen

Die Perfusion mit Elektrolytlösungen mit verschiedenen Zusätzen ist die gebräuchlichste Methode zur Leberkonservierung. Sie wird in allen drei Konservierungsverfahren angegeben: Lagerung, intermittierender- und Dauerperfusion.

Die Zusammensetzung der Elektrolytlösungen für die hypotherme Lagerung ist schon früher angegeben worden. Auch für die Perfusionslösung wird am häufigsten eine Ringer-Lactat-Lösung als Basis verwendet.
ABOUNA beweist jedoch in einer Studie, daß die Ringer-Lactat-Lösung allein ungenügend als Perfusionsmedium ist (ABOUNA 11). Er schlägt eine ausbalancierte Elektrolytlösung mit Dextrose, Dextran, Insulin, Procain und Heparin als Zusätze vor. ABOUNA 11).
TOLEDO-PEREYRA (32o) und OTTE (235) befürworten eine hyperosmolare Intrazellularlösung, die von SACK und Mitarbeitern für die Nierenkonservierung entwickelt wurde (SACK 26o). Damit perfundiert, konnten die Lebern bis zu 12 Stunden konserviert werden.
OTTE und LAMBOTTE verlängerten die Konservierungszeit durch Perfusion dieser Lösung auf 19 Stunden nach Zugabe von Antibiotika und gerinnungshemmenden Substanzen (OTTE 235). SLAPAK erreichte sogar eine 24-stündige Konservierung von Hundelebern durch Perfusion mit einer modifizierten Tris-U-Solution unter 3 atü Sauerstoff (SLAPAK 281).
So lässt sich zusammenfassen, daß unter Dauerperfusion mit Elektrolytlösungen mit verschiedenen Zusätzen sich eine sichere Konservierungsdauer von etwa 12 Stunden erreichen lässt.

5.4.3 Perfusion mit Plasma- oder Albuminsuspensionen

An eine onkotisch wirksame Lösung werden bei der Perfusion isolierter Organe folgende Forderungen gestellt:
Die Lösung soll eine hohe onkotische Aktivität bei relativ niedriger Viskosität haben und die Permeabilität der Membranen nicht beeinflussen (SCHOLZ 27o). Einige Autoren verwenden Plasma-, andere Albuminsuspensionen.

FOLKERT und BELZER entwickelten im Jahr 1970 ein erfolgversprechendes Perfusat:
Das kryopräzipitierte Plasma (FOLKERT 105). Sie erreichten damit in Hypothermie und mit Dauerperfusion eine Konservierungsdauer der Lebern von 10 Stunden (BELZER 22).
WALDSCHMIDT (337) verlängerte die Konservierungszeit mit diesem Perfusat auf 22 Stunden.
PETRIE und WOODS (246) konservierten 34 Hundelebern mit Dauerperfusion mit kryopräzipitiertem Plasma von BELZER und verschiedenen Zusätzen und erreichten eine erfolgreiche Konservierungszeit von 24 Stunden.
CALNE verwendete eine intermittierende Spritzperfusion in Hypothermie und perfundierte die Lebern mit einer Plasma-Protein-Fraktion (PPF) mit verschiedenen Zusätzen, wie K_2HPO_4, $MgSO_4$, Dextrose, Hydrocortison und Ampicillin. Er erreichte eine Konservierungsdauer von 17 Stunden (CALNE 51, 53).
SLAPAK und MATI (279) berichten über eine erfolgreiche Konservierung von Hundelebern mit Dauerperfusion mit Plasma in Hypothermie über einen Zeitraum von 12 Stunden. Mit einem heterologen Serum, das Succinat, Glucose, Hydrocortison, Heparin, Insulin enthielt, konservierten TURNER und ALICAN Hundelebern 20 Stunden unter Dauerperfusion (TURNER 327).
SPILG erreichte eine erfolgreiche Konservierungszeit von 12 Stunden mit frisch gefrorenem Schweineplasma mit hyperbarem Sauerstoff von 3 atü bei $8^{\circ}C$ (SPILG 283, 284). Mit Plasma oder Plasmafraktionen hatten auch SAMPSON (261), LAND (185), ORR (233) und TUNG (326) Erfolge zu verzeichnen. Die längste Konservierungszeit von Lebern erreichte SUNG und WOODS (309) mit frisch gefrorenem Plasma über 48 Stunden.
Die erzielten Konservierungszeiten, wie sie die einzelnen Autoren angeben, lassen sich wie folgt zusammenfassen:
Hundelebern sind bei hypothermer Dauerperfusion unter Verwendung von kryopräzipitiertem Plasma in Einzelfällen bis zu 48 Stunden konservierbar (SUNG 309). Konservierungszeiten bis zu 24 Stunden erzielten mehrere Forscher bei Anwendung verschiedener Techniken.
Schweinelebern lassen sich mit intermittierender Schwerkraftperfusion bei physiologischen Perfusionsdrucken bis zu 12 Stunden erfolgreich

konservieren (LIE 2o3). Tiere, die bis zu 24 Stunden konservierte Lebern transplantiert bekamen, starben an nicht mehr beherrschbarer Haemorrhagie.

CALNE konservierte Humanlebern bis 4 1/2 Stunden. Er verwendete eine einfache Spülung der Lebern mit einer Plasma-Protein-Fraktion und lagerte sie anschliessend in eiskalter Kochsalzlösung.
CALNE meint, daß diese Zeit ausreichend für eine erfolgreiche Transplantation ist (CALNE 61).

5.4.4 Perfusion mit Fluorcabonverbindungen

Seit den Pionierarbeiten von CLARKund GOLLAN (74) und GEYER (12o) werden Fluorcarbonverbindungen als künstliche Sauerstoffträger von verschiedenen Arbeitsgruppen zur Perfusion isolierter Organe verwendet. Nach CLARK (74) konnten selbst nach mehrstündiger Perfusion keine ultrastrukturellen Veränderungen in den Leberzellen der Ratte beobachtet werden. Auch in den Zellen des RHS fanden sich keine Spuren des verwendeten Perfusionsagens; eindeutige Hinweise für Systemtoxizität konnten nicht gefunden werden. Nach KRONE (172) waren so perfundierte Lebern unter normothermen Bedingungen nach 1o Stunden noch zur Gluconeogenese, zur Galactose-Clearence und zur Galleproduktion befähigt. Nach Ansicht verschiedener Autoren könnten in der Zukunft Fluorcarbonverbindungen für die Organkonservierung eine wichtige Rolle spielen (GEYER 12o, KRONE 172).

5.4.5 Zusätze zu den Perfusionsmedien

Fast alle Teams verwenden Zusätze zu ihren Konservierungslöasungen. Es herrschen verschiedene Auffassungen über ihren Wert.

5.4.5.1 Stoffwechselhemmer, Membranstabilisatoren

Mit Hilfe der Hypothermie gelingt es physikalisch die Stoffwechselgeschwindigkeit zu senken. Pharmakologisch kann man das durch sogenannte Stoffwechselinhibitoren erreichen. Darüber hinaus können solche Substanzen noch membranstabilisierende Eigenschaften besitzen.

Bei ischämischer Schädigung von lysosomalen Strukturen, treten lytische Enzyme aus, welche die Zellen schädigen (DE DUVE 84, WEISSMAN 340, FONKALSRUD 111).
FONKALSRUD berichtet 1969 über die Ergebnisse nach prä- bzw. intraoperativ den Spender- und Empfängertieren verabreichten Gaben von Chlorpromazin und Phenoxybenzamin (FONKALSRUD 111); die so behandelten Tiere hatten nach erfolgter Transplantation von in Normothermie konservierten Lebern, die grössere Überlebensrate.
LARGIADER (187) dagegen hält einen positiven Effekt von Chlorpromazin für die Leberkonservierung in keiner Weise als erwiesen. Nach Untersuchungen von LIE und OTTERSKY konnte auch in Hypothermie eine membranstabilisierende und stoffwechselhemmende Wirkung für Chlopromazin nachgewiesen werden (LIE 199).
LAMBOTTE (174) weist aber darauf hin, daß es schwierig ist, zwischen einem Schutzeffekt für die transplantierte Leber und einem Effekt im Empfängerorganismus bei dem nach der Hepatektomie auftretenden Schock zu unterscheiden.
COLLINS (78), SPURR (286), LIE (199), STERLING (303), TOLEDO-PEREYRA (321) und MCCABE (218) wiesen bei Gabe von Prednisolon durch die Messung des K^+-Spiegels eine membranstabilisierende Wirkung nach. RANGEL (253) und LAMBOTTE (174) fanden Prednisolon für die Konservierung der Leber wenig bzw. nicht wirksam.

LAMBOTTE wies einen positiven Effekt von Isoproterenol und Collins's Solution auf die Konservierung von Hundelebern nach (LAMBOTTE 174, 183). Zellstabilisatoren, insbesondere Glucocorticoide werden von einer Vielzahl weiterer Arbeitsgruppen zur Leberkonservierung angewandt (CALNE 51, FOLKERT 105, IDEZUKI 160, LIE 204, OTTE 235, SCHALM 258, BRETTSCHNEIDER 37).

Die Anwendung von Mg^{++}-Ionen, bei deren Verwendung als Stoffwechselhemmer in der Herz- und Nierenkonservierung positive Effekte beschrieben worden sind, hatten nach Untersuchungen von LIE (198) einen deutlich negativen Einfluß auf die Konservierung der Leber. Auch HÖLSCHER (152) konnte keinen positiver Effekt feststellen. So kommen Magnesiumionen nicht als Stoffwechselhemmer in Frage.

5.4.5.2 In den Kreislauf eingreifende Substanzen

Entscheidend für einen späteren Transplantationserfolg ist die intakte Erhaltung des Gefäßbettes. Einige Autoren heparinisieren bereits den Spenderorganismus (PERKINS & BELZER 245, SLAPAK 281, DE MIGUEL 85).
Andere setzen den Auswaschmedien oder den Perfusionslösungen Heparin bei (SCHALM 268, IDEZUKI 160, RUDOLPH 259, LIE 202, WAGNER 333, CALNE 53, BRETTSCHNEIDER 35).

Die Zugabe von niedermolekularen Dextranen zu den Perfusionslösungen soll eine Verbesserung der hepatischen Mikrozirkulation bewirken (BRETTSCHNEIDER 35, ABOUNA 8, SLAPAK 279, SCHALM 268).

Als Gefäßdilatator wird in vielen Arbeitsgruppen Procain HCl als Zusatz zum Perfusat verwendet.
(FOLKERT 105, GONSALVEZ 124, SCHALM 268, BRETTSCHNEIDER 35).

5.4.5.3 Sonstige Zusätze

AlsPuffersubstanz findet am häufigsten Bicarbonat Verwendung. Viele Perfusionslösungen werden mit Antibiotika versetzt, meistens Penicillin oder Streptomycin. LIE untersucht in einer Arbeit den Effekt von Cylit und Insulin auf die Zellmembran der Leber (LIE 200). Insulin, zusammen mit einem Zucker, verwenden fast alle Teams als Zusatz zu den Konservierungslösungen. Als weitere Zusätze werden Trasylol (HOLEC 153) und THAM (LAMBOTTE 174) angegeben.

6.Kriterien zur Beurteilung der Vitalität der konservierten Leber

Die bislang einzig sichere Aussage über die Vitalität der konservierten Leber bietet die Transplantation, die der Empfänger mindestens vier Tage lang überleben muß. (ABOUNA 12, BELZER 22, BRETTSCHNEIDER 35, LIE 199, DEMIGUEL 85, LAMBOTTE 180).

Es wäre wünschenswert, Kriterien zu besitzen, die bereits vor der Transplantation sichere Aussagen über die Lebensfähigkeit des konservierten Organs erlauben, um das Risiko der Transplantation kalkulierbar zu machen. Entsprechend der Vielzahl der Leberfunktionen wurden Tests entwickelt, mit deren Hilfe man Aussagen über die funktionelle Leistungsfähigkeit der Leber zu machen suchte. Zur Verfügung stehen a physiologische, b bioelektrische und c biochemische Methoden.

6.1 Transplantation

Die erfolgreiche Transplantation der Leber ist für viele Autoren heute noch das einzige stichhaltige Beweismittel für den Erfolg einer Konservierung einer Leber (CALNE 52, LAMBOTTE 18o, ABOUNA 12, HOBBS 151).
Andere Methoden können immer nur die Funktionstüchtigkeit einzelner Parameter wiedergeben.

6.2 Biochemische Methoden

Biochemische Methoden zur Beurteilung der Lebervitalität wurden zahlreich beschrieben:
Die Bromsulphtalein-Clearance wurde von EISEMAN (97) und MIENY (222) und ABOUNA (9) als Kriterium herangezogen. Nach Ansicht von HAM (135) gibt die BSP-Clearence keinen sicheren Hinweis auf Funkionstüchtigkeit; nach Ansicht von DRAPANAS (93)vielleicht erst im Terminalstadium.

ABOUNA (8) und EISEMAN (97) und SUHMAN (3o8) beschrieben die Clearance von Lactat und Pyruvat als Vitalitätskriterium.
ABOUNA (8) dagegen findet diesen Parameter nicht geeignet.

DE MIGUEL (85) entnimmt der konservierten Leber Probeexzisionen, isoliert die Mitochondrien aus den Zellen und bestimmt die Atmungsaktivität. Auch CASTELLO-OLIVARES (66) beweist, daß die mitochondriale Funktion ein guter Indikator für die Lebervitalität ist. GOFIN (123, LENRIOT (193) und STOCKINGER (3o5) entnahmen ebenfalls Gewebsproben

und stellen unter dem Licht- bzw. Elektronenmikroskop histologische Kriterien auf. WALDSCHMIDT (336) zeigt, daß bei schlechter Konservierung das Gewicht der Leber zunimmt.

Zahlreiche Autoren ziehen aus dem Enzymspiegel im ausfließenden Perfusat Rückschlüsse auf den Konservierungszustand der Leber (ABOUNA 9, HELL 139, GARNIER 119, LENRIOT 193, CIOT 73, BOECKL 27, P'ERIC 244, SUHSMANN 3o8, ZIMMERMANN 354).
Beurteilt werden am häufigsten die mitochondrialen Enzyme GLDH und GOT, sowie die zytoplasmatisch lokalisierten Enzyme LDH, GPT und SDH.

6.3 Physiologische Methoden

LAMBOTTE (176,177) entwickelte im Jahre 197o eine Methode, das Membranpotential der Leberzellen zu messen. Der in Millivolt gemessene Wert gibt einen Grad für den aktiven Transport von Ionen an der Membran wieder, der mit dem ATP Angebot und dessen Utilisation korreliert ist. Nach seinen Untersuchungen senkt selbst eine Anoxie unter hypothermen Bedingungen das Membranpotential entscheidend. Der Wiederaufbau des Membranpotentials kommt nach normothermischer Reperfusion nicht wieder in Gang. (LAMBOTTE 177).

6.4 Bioelektrische Methode

Nach Ansicht verschiedener Autoren ist der Kalium-Haushalt der Zelle das entscheidende Kriterium für die Lebensfähigkeit der Zelle. (KESTENS 166, LAMBOTTE 181, 178, JABLONSKI 162, GARNIER 119).
LANNER (186) und RIGLER (255) konnten durch Impedanzmessungen nach LECHNER (19o) Aussagen über Permeabilitätsstörungen und Elektrolytverschiebungen machen und die fanden Korrelationen zwischen Überlebenszeit lebertransplantierter Schweine und dem bioelektrischen Befund.

7. Postoperative Komplikationen

Die wichtigsten postoperativen Komplikationen werden vom Lebertransplantat selbst verursacht:
ein durch zu lange Ischaemie geschädigtes Transplantat, insuffiziente Anastomosen, Fisteln, Abscesse, Tumorrezidive, Cholangitiden, Stenosen des Gallengangs.
Daneben treten vor allem Blutungen im oberen und unteren Gastrointestinal-Trakt auf und vor allem aufsteigende Infektionen bis zur Sepsis. Ausserdem traten in einigen Fällen Streßulcera und haemorrhagisch-nekrotisierende Pankreatitiden als Komplikationen auf (KOEP 17oa).

7.1 Infektionen

Infektionen waren, wie erwähnt, bis vor kurzem, sowohl für die frühen postoperativen, wie auch für die späteren Todesursachen der Hauptgrund (CALNE 43, WILLIAMS 342, GÜTGEMANN 128, SCHRÖTER 27oa).
Ein erhöhtes Infektionsrisiko ist auch der Preis der dauernden Immunsuppression. Ausserdem ist die transplantierte Leber ständig von Darmbakterien bedroht und zwar einmal durch die biliodigestive Anastomose und zum anderen durch das Pfortaderblut (LIE 196, SCHRÖTER 27oa). Leberabceß, Cholangitis und Pericholangitis sind die häufigsten Komplikationen. Meistens ist der Grund dieser Infektionen Gallengangskomplikationen, im besonderen Fistelbildung, Stenosen der Anastomose und ein Verschluß durch Galleablagerungen (CALNE 61). Sowohl STARZL (298) wie auch CALNE (61) entwickelten Techniken, die diese postoperativen Komplikationen erheblich reduzieren konnten. CALNE gibt an, dass früher 3o bis 5o% seiner Patienten an dieser Komplikationen gestorben sind (CALNE 61).

Jedoch treten auch heute noch oft genug Infektionen, wie Pneumonien oder Lungenabscesse infolge der eingeschränkten Immunabwehr durch die Immunsuppressiva auf. Meist handelt es sich dabei um endogene, gramnegative Keime und wie SCHRÖTER beschreibt um Zytomegalieviren und Pilzinfektionen (LIE 196, GÜTGEMANN 128, SCHRÖTER 27oa, 27ob).

SCHRÖTER berichtet in einer Untersuchung, daß von 26 Patienten mit einer transplantierten Leber, 16 allein an einer nicht mehr zu beherrschenden Infektion starben (SCHRÖTER 27oa).
WEIL und STARZL (339) berichten, daß von 4o Kindern mit einer transplantierten Leber, sieben an Infektionen und Sepsis starben.

7.2 Blutgerinnungsstörungen

Die Pathogenese der Blutungsneigungen, die häufig im Verlauf der klinischen und experimentellen Lebertransplantationen auftritt, ist noch nicht ausreichend geklärt (WALDSCHMIDT 337). Während und nach einer Lebertransplantation können Blutungen zu einem überaus schwierigen Problem werden (STARZL 295). Im Rahmen der terminalen Lebererkrankungen besteht fast bei allen Patienten eine portale Hypertension, die durch die Besonderheiten der Operation noch verstärkt wird; andererseits sind die für schwere Lebererkrankungen charakteristischen Gerinnungsdefekte, zum Beispiel Thrombozytopenie und der Mangel an leberabhängigen Gerinnungsfaktoren, in wechselndem Ausmaß stets vorhanden. Im Verlaufe der Transplantationsoperation kommt es durch intravasale Gerinnung, Aktivierung der Fibrinolyse und örtlichem Verbrauch von Thrombozyten und Gerinnungsfaktoren in der neu transplantierten Leber, regelmässig zu zusätzlichen und oft hochgradigen Gerinnungsstörungen. Durch die grossen Mengen notwendiger Bluttransfusionen wird das Gerinnungssystem noch zusätzlich belastet. Nach der Revaskularisation eines funktionstüchtigen Transplantates kommt es in der Regel zu einer Normalisierung. (STARZL 29o, PERKINS 245, SCHALM 267, FLUTE 1o4, BÖHMIG 29).

Nach der Revaskularisierung und Erholung der Spenderleber verändert sich der Charakter der Blutgerinnung (CALNE 49). Es tritt eine reaktive, postoperative Hyperkoagulabilität auf (STARZL 29o).
In dieser Phase kann eine Thrombose der Arteria hepatica oder eine Lungenembolie als schwerwiegende Komplikation auftreten (STARZL 298, SCHALM 267).

7.3 Tumorrezidive und Metastasen

Das Auftreten von Tumorrezidiven ist bei Patienten, die wegen eines primären Lebertumors oder eines Cholangiocarzinoms eine Lebertransplantation erhielten, die häufigste Todesursache, berichtet CALNE. (CALNE 61). Von 21 Patienten, die CALNE wegen eines Hepatoms transplantierte, starben fünf kurz nach der Operation; zwei hatten bereits Metastasen in den Lymphknoten, wie bei der Autopsie festgestellt wurde. Zwölf weitere starben später und bei sieben fand sich ein Rezidiv des Tumors. CALNE berichtet weiter über vier von neun Fällen, bei denen ein Rezidiv eines primär operierten Cholangiocarcinoms auftrat (CALNE 61). Auch STARZL berichtet über sieben Fälle, bei denen postoperativ Rezidive und Metastasen festgestellt wurden (STARZL 298, PUTNAM 249). Wegen dieser Neigung zu Tumorrezidiven sind nach Meinung STARZL's inoperable primäre Lebercarcinome eine fragliche Indikation für eine Lebertransplantation (PUTNAM 249).

7.4 Gallengangskomplikationen

Die Rekonstruktion des Gallengangs ist die Hauptursache für die postoperativen Komplikationen, auch heute noch (McMASTER 218a, TERBLANCHE 312a). In den vergangenen Jahren wurden eine Anzahl verschiedener Techniken zur Rekonstruktion des Gallengangs entwickelt, um das Auftreten von Stenosen und Obstruktionen, Fisteln oder Cholangititiden zu verhindern (MCMASTER 218a).
Die Denver-Gruppe betont, daß die ideale Form der Rekonstruktion des Gallengangs die Choledocho-Choledochostomie mittels einer T-Kanüle sei. Der Vorteil, den Sphinkter zu erhalten, der aszendierende Infektionen aus dem Gastrointestinal-Trakt verhindert, sei ausserordentlich wichtig (STARZL 295a).Doch etwa 50% der Patienten, die in dieser Art versorgt wurden, entwickelten eine Nahtinsuffizienz und die meisten starben daran. In den letzten Jahren wurde jedoch sowohl die Nahttechnik verfeinert, sowie die Erkenntnis gewonnen, den Spendergallengang hoch genug zu durchtrennen, um eine suffiziente Blutzufuhr zu garantieren, so daß die Gang zu Gang Anastomose in jüngster Zeit mit weniger Komplikationen belastet ist, (STARZL 295a).

CALNE und WILLIAMS (59a) betonen ebenfalls dieses Problem und hat CALNE eine neue Technik entwickeln lassen, welche ebenfalls den Sphinkter oddi erhält, nämlich die Gallenblaseninterposition, bei dem die Gallenblase als Gang benützt wird. Jedoch besteht auch hier das Problem einer adäquaten Blutzufuhr (TERBLANCHE 312a).

8. Abstossung und Immunsuppression

8.1 Abstossungsreaktion

Die Leber wird, wie andere transplantierte Organe vom Empfängerorganismus abgestossen. Die Abstossungsreaktion beginnt bei unbehandelten Tieren am dritten Tag (ROESSNER 256). Das klinische Bild der Abstossung gleicht dem Bild des Verschlußikterus mit Leberzellschädigung, d.h. starker Anstieg der Bilirubinwerte und der alkalischen Phosphatase mit Anstieg der Transaminasen (STARZL 287). Die Abstossungsreaktion kann in Form einer akuten Abstossungsreaktion, einer akuten Abstossungskrise oder einer chronischen Abstossung verlaufen (LIE 196). Die Abstossungskrise lässt sich von der akuten Abstossungsreaktion dadurch unterscheiden, daß das Krankheitsbild sehr rasch eintritt und nach 24 - 28 Stunden abklingt (STARZL 287). Dabei steht der hohe und plötzliche Anstieg der Transaminasen im Vordergrund. Diese normalisieren sich aber innerhalb einiger Tage unter immunsuppressiven Maßnahmen. Eine Abstossungsreaktion, die zwei Monate nach der Transplantation auftritt, wird als Spätabstossung bezeichnet (STARZL 287). WILLIAMS und CALNE (344) berichten über die akute Abstossungsreaktion, die sie bei ihren Patienten zwischen dem 7. und 14. postoperativen Tag beobachteten. Bei der chronischen Abstossung steigen allmählich Bilirubin und die Werte der alkalischen Phosphatase im Serum mit nachträglichem, relativ niedrigem Transaminasenanstieg.
Differentialdiagnostisch muß ein Verschlußikterus durch die radiologische Gallengangsdarstellung ausgeschlossen werden (STARZL 298, PUTNAM 249, WILLIAMS 344). Eine Hepatitis kann durch die Untersuchung auf Australia Antigen ausgeschlossen werden. Ein drastischer Anstieg der Transaminasen, insbesondere der GOT, kennzeichnet die Thrombose der Arteria hepatica und einen Leberinfarkt; dieser lässt sich durch eine Leberszintigraphie ausschliessen..

(WILLIAMS 344, GÜTGEMANN 128). WILLIAMS weist auf die Bedeutung der raschen und richtigen Diagnose der Abstossung hin, da die Infektanfälligkeit durch unnötig hohe Dosen von Immunsuppressiva verstärkt wird (WILLIAMS 344, MARRAY-LYON 213, FULGINITI 117).
Der Leukozyten-Migrationstest, der mit den Spenderantigenen von Leukozyten durchgeführt wird, zeigte sich als ein verlässlicher Indikator der Abwehrreaktion, besonders während der ersten postoperativen Wochen (CALNE 6o).

Die Leber scheint sich in immunologischer Hinsicht günstiger zu verhalten als etwa Haut, Herz oder Nieren (CALNE 45, PICHLMAIER 248, STARZL 294). DAVIES zeigt durch Studien am Schwein, daß die Leberzelle weniger MHC Oberflächen Antigen Besonderheiten als die Niere hat (DAVIES 83, CALNE 6o). Auch werden die Hepatozyten von den allogenen Lymphozyten in Gewebskulturen nicht so leicht angegriffen wie die Nierenzellen (DAVIES 83). Auch STARZL und PUTNAM betonen, daß die Abstossung bei der Lebertransplantation ein viel geringeres Problem ist, als bei der Nierentransplantation (STARZL 294, PUTNAM 249, 25o). STARZL berichtet, daß akute oder chronische Abstossungsreaktionen in weniger als 10% der Grund für Todesfälle waren (STARZL 294, 298). CALNE berichtet über die gleiche Zahl (CALNE 6o).
In einer kollaborativen Studie zusammen mit der Denver Gruppe zeigten CALNE et al, daß die Ablagerung von Immunglobulinen und Komplement seltener und geringer war, als bei den Nieren-und Herztransplantationen, die mit der gleichen Dosis an Immunsuppressiva behandelt wurden (WILLIAMS 344). Noch ein weiterer Punkt unterstreicht die geringe Abwehrreaktion auf ein Lebertransplantat. Weder bei Patienten von STARZL noch bei CALNE scheint der Grad der Histocompatibilität zwischen Spender und Empfänger einen Einfluß auf das Auftreten von Abwehrreaktionen zu haben (STARZL &PUTNAM 249, CALNE 6o, WILLIAMS 344).
ZIMMERMANN, BUTTCHER, et al stellen vier Möglichkeiten zur Diskussion, die die geringere Abwehrreaktion bei Lebertransplantationen erklären könnten (ZIMMERMANN 36o):

1. Schädigung und Regeneration:
Möglicherweise besteht in der transplantierten Leber ein Gleichgewicht zwischen Parenchymzelluntergang und Zellregeneration.

Dies würde erklären, daß eine erfolgreiche Lebertransplantation oft an einer Insuffizienz des biliären Abflusses scheitert, einer Gewebestruktur, in der sich vielleicht das Hauptgeschehen der Abwehrreaktion abspielt, oder welche aus anderen, noch nicht erkennbaren immunologischen Gründen funktionsuntüchtig wird. (ZIMMERMANN 36o).

2. Freisetzung von löslichen Antigenen:
Es ist möglich, daß das Lebertransplantat eine grössere Menge löslicher, spezifischer Antigene in den Kreislauf abgibt. Dieses Antigen kann eine destruktive Immunantwort hervorrufen; Versuche am Schwein jedoch, haben gezeigt, daß die Zufuhr von grossen Mengen solcher antigen wirksamen Substanzen während Nierentransplantationen, die Abwehrreaktion auf das Transplantat aufheben konnte (CALNE 55). Die Abwehrreaktionen bei Lebertransplantationen könnten auf die gleiche Weise durch die Freisetzung eigener Antigene beeinflußt werden. Diese löslichen Antigene können entweder durch eine Blockierung der Induktion oder Ausschüttung von destruktiven T-Zellen wirken, oder vielleicht verursachen sie eine Eliminierung von spezifischen antigen wirkenden Zellen durch Phagozytose. Die Bedeutung der Antigenfreisetzung des Lebertransplantates ist ein wichtiges, noch nicht genau erforschtes Gebiet.

3. Besonderheiten der Leberalloantigene:
Die Schweineleberparenchymzellen besitzen nur wenige oder kein vom MHC kontrolliertes Antigen, ähnlich wie die Gefäßendothelien. Nierenparenchymzellen vom Schwein und von der Maus jedoch besitzen Ia-region Antigene, die den D-Antigenen des HLA Systems homolog sind . (DAVIES 83). Wahrscheinlich ist die Abwesenheit dieses speziellen Ia-ähnlichen Antigens der Grund dafür, daß die transplantierte Leber auch ohne Immunsuppression toleriert wird. Es muß jedoch bezweifelt werden, ob dies der Hauptgrund für die geringere Abwehrreaktion ist, da anfänglich im Transplantat Kupferzellen und Lymphozyten vom Empfänger nachzuweisen sind und ein Homogenat von perfundiertem Lebergewebe Ia-Antigene enthielt (DAVIES 83).

4. Erlwicklung von autoantigenotypischer Aktivität:
MCKEARN hat gezeigt, daß bei Ratten eine Hyperimmunisierung mit Alloantigenen zu einer Bildung von autoantigenotypischen Antikörpern und Zellen führen kann. (nach ZIMMERMANN 360).
Das könnte durch die Persistenz von Antigen-Antikörperkomplexen entstehen. Diese Aktivität kann zu starker Immunsuppression bei Ratten führen, die bei Haut- und Nierentransplantaten nicht reagieren.
Diese Überlegungen werden zur Zeit in CAMBRIDGE von BUTCHER et al und in MÜNCHEN von ZIMMERMANN und Mitarbeitern durch experimentelle Studien untersucht.

8.2 Immunsuppressive Therapie

Die immunsuppressive Therapie konnte wesentlich auf den bei der Niere gewonnenen Erfahrungen aufbauen (STARZL 290).

Von 1962 bis 1966 erhielten alle Organempfänger in Denver eine Behandlung, die aus einer Kombination von Azathioprin (Imuran) und dem synthetischen Corticosteroid Prednison bestand ('double drug therapy') (STARZL 287). Die Einführung dieser beiden Substanzen und die Erkennung ihrer synergistischen Wirkung und der Nachweis, daß eine Abstossungsreaktion durch Erhöhung der Steroiddosis umgekehrt werden kann, machten eine Organtransplantation erst möglich.

Im Jahre 1966 wurde als dritte immunsuppressive Substanz das heterologe Antilymphozytenserum (ALG) von STARZL in den klinischen Bereich eingeführt (STARZL 287). Seitdem erhalten alle Empfänger von Nieren- und Lebertransplantaten in Denver eine Kombination von Imuran, Prednison und ALG. ('tripple drug therapy') STARZL zeigt in mehreren Studien, daß mit dieser Behandlung Abstossungskrisen leichter und öfter beherrscht werden können; ausserdem konnten die hoher Prednisondosen mit den damit verbundenen Risiken und Nebenwirkungen deutlich verringert werden (STARZL 287). Das Antilymphozytenglobulin hat den Nachteil, eine anaphylaktische oder lokale Reaktion als Fremdkörperprotein hervorzurufen (JOHNSON 164),

was es manchmal unmöglich macht, die Injektionen fortzusetzen. STARZL hält die Therapie mit dem ALG möglichst bis zu vier Monaten aufrecht. Tritt bei Azathioprin der Verdacht der Hepatotoxizität auf, so wird es durch Cyclophosphamid ersetzt (STARZL 3oo, 298).
CALNE in Cambridge verwendet kein Antilymphozytenglobulin, sondern nur Azathioprin und in der ersten Phase nach Transplantation Cyclophosphamid. In den ersten drei postoperativen Tagen wird Cyclophosphamid und Prednison gegeben (CALNE 6o, 61).
Bei zwei Patienten konnte CALNE das Prednison vollkommen absetzen. CALNE ist der Meinung,daß viele Patienten mit Immunsuppressiva überdosiert wurden und dassdies wahrscheinlich der Grund für das häufige Auftreten von Infektionen ist (CALNE 61).
STARZL experimentiert noch mit einer anderen Möglichkeit, die immunsuppressive Therapie reduzieren zu können:
Die Drainage des Ductus thoracicus. Die Experimente sind noch nicht abgeschlossen, geben aber Hoffnung auf ein wichtiges Hilfsmittel in der gesamten Organtransplantation (STARZL 295b).
Die größten Hoffnungen werden derzeit in ein neues Medikament Cyclosporin A gesetzt. Dieses Stoffwechselprodukt zweier Pilze soll nach den vorliegenden experimentellen und klinischen Befunden einen hochspezifischen Effekt auf die unter Antigeneinfluß einsetzende Lymphozytentransformation haben. Obwohl die Wirksamkeit dieses Stoffes offensichtlich stark spezies abhängig ist, scheint es die Möglichkeiten immunsuppressiver Therapien entscheidend zu erweitern.

9. Stand und Perspektiven der orthotopen humanen Lebertransplantation

Seit den Anfängen der humanen Lebertransplantation vor ungefähr 15 Jahren hat sich sowohl in der operativen Technik wie auch bei der Auswahl des Patientengutes vieles geändert. Diese Arbeit wollte den derzeitigen Stand am Menschen (1979) der orthotopen Lebertransplantation aufzeigen.

9.1 Bedeutung der Lebertransplantation als Behandlungsmethode

In der Behandlung irreversibler entzündlicher, traumatischer oder toxischer Schäden oder angeborener, mit dem Leben unvereinbarer Fehlbildungen lebenswichtiger Organe, findet die konventionelle Chirurgie ihre Grenzen. Einen Ausweg bietet dann nur der Ersatz eines funktionstüchtigen Organs durch Transplantation eines Fremdorgans.
Die Indikationen für eine orthotope Lebertransplantation sind für Erwachsene und Kinder teilweise unterschiedlich. Für beide Patientengruppen kommen maligne und benigne parenchymatöse Lebererkrankungen in Frage.
Dem 'Organ Transplant Registry' wurden bis zum 1.3.1976 259 humane Lebertransplantationen gemeldet, von denen die meisten in Denver/USA und in Cambridge/England durchgeführt wurden.

9.2 Behandlungserfolge durch Lebertransplantation

Klinische Lebertransplantationen werden seit 1963 durchgeführt. Seit dieser Zeit haben sich deutlich positive Veränderungen in der Statistik der postoperativen Mortalität ergeben. Diese Erfolge werden auf verschiedene Faktoren zurückgeführt:

a) Bessere und mehr Spenderorgane durch mögliche Entnahme von 'heart beating cadaver'.
b) Einfache, unkomplizierte Konservierung der Leber bis zu acht Stunden
c) Frühe Operation in gutem Allgemeinzustand des Patienten
d) Entwicklung neuer, erfolgreicher Verfahren zur Gallendrainage.

Die ein-Jahres-Überlebenszeit in STARZL's Serie beträgt 29% (STARZL 298). Ähnlich waren die Ergebnisse in CALNE's Serie, in den letzten 12 Monaten deutlich besser als in den Jahren davor. Die verbesserten Ergebnisse in der Frühphase der postoperativen Versorgung werden hier der neuen Technik der Galledrainage zugeschrieben (CALNE 41).

9.2.1 Statistiken in Denver

Von den 1o3 Patienten, die bis zum März 1976 in Denver unter der Leitung von STARZL eine fremde Leber erhielten, überlebten 3o davon länger als ein Jahr, 15 von diesen erreichten die zwei-Jahres-Überlebenszeit, acht überlebten drei Jahre und vier erreichten fünf Jahre. Der am längsten überlebende Patient lebt nun 6 Jahre und 8 Monate mit einer fremden Leber. Dieses Mädchen hat normale Leberfunktionen und besucht die Schule (PUTNAM 25o).
PUTNAM und STARZL meinen rückblickend, daß einige der späten Todesfälle durch eine entweder bessere Patientenauswahl oder mit der verbesserten Galledrainagetechnik verhindert hätten werden können (PUTNAM 25o, STARZL 299).
56 dieser Patienten in Denver waren 18 Jahre oder jünger. 4o dieser Kinder hatten angeborene Gallengangsatresien, neun hatten Hepatitis, drei waren an malignen Tumoren erkrankt, zwei hatten die Wilson'sche Krankheit, eins den Alpha-$_1$-Antitrypsin Mangel und eins hatte eine kongenitale biliäre Leberzirrhose. 2o dieser Patienten überlebten ein Jahr und länger. 28% der Kinder mit nicht-Gallengangsatresie überlebten die ein-Jahresgrenze. Zwei dieser Kinder überleben jetzt fünf Jahre (WEIL 339).

9.2.2 Statistiken in Cambridge

Zwischen 1968 und Ende 198o wurden in Cambridge 1oo orthotope Lebertransplantationen am Menschen durchgeführt. Sechs Patienten überlebten ein Jahr und länger, der längste überlebte mehr als fünf Jahre, und 13 sind noch am Leben (CALNE 43).

9.3 Zukünftige Prespektiven für die humane orthotope Lebertransplantation

Die Lebertransplantation wird wegen der zunehmenden Erfolgsquote als berechtigte therapeutische Maßnahme bei fortgeschrittener parenchymatöser Lebererkrankung angesehen, wobei die geringe Abstossungsneigung von Lebertransplantaten bzw. die gute Beherrschbarkeit von Abstossungsreaktionen eine bedeutende Rolle spielen (CALNE, 61, 43, STARZL, 287, WEIL, 339, PUTNAM, 25o).

1o. Zusammenfassung

1. Es werden die verschiedenen chirurgischen Techniken einer Lebertransplantation beschrieben, wobei besonders auf die orthotope Lebertransplantation, experimentell am Hund und Schwein, eingegangen wird.

2. Hier wird die allogene Lebertransplantation am Menschen technisch erläutert, wobei die Technik der Gallengangsrekonstruktion das größte Problem darstellt. Die Technik von CALNE in Cambridge scheint bis jetzt die günstigste zu sein: Er benutzt die Gallenblase als Kondukt zwischen dem Ductus choledochus des Spenders und des Empfängers und verhindert, da er den Sphinkter oddi erhält, eine Keimkontamination durch das Duodenum und erhält eine weite Anastomose.

3. Die Auswahl an Spendern müßte zahlenmässig theoretisch ausreichend sein: Am geeignetsten sind die sog. 'heart-beating-cadaver', an Hirntod gestorbene mit einer künstlich aufrechterhaltenen Herz-Kreislauffunktion als Spender. Auch im Kindesalter sind bei Neugeborenen die Kinder mit Anencephalus, Hydrocephalus oder Asphyxie genügend Spender potentiell vorhanden.

4. Als Indikationen zur Lebertransplantation kommen die primär malignen Neoplasien der Leber, das Cholangiocarcinom, die nicht alkoholisch bedingte Leberzirrhose, die fulminante Hepatitis und die angeborenen Stoffwechselstörungen der Leber, und bei Kindern die biliäre Atresie in Frage.

5. Zur Zeit lässt sich die Leber für ca. 8-10 Stunden mit einfacher hypothermer Lagerung nach vorheriger Spülung konservieren. Alle anderen Verfahren mit intermittierender Perfusion und verschiedenen Perfusionslösungen sind sehr aufwendig und bringen kaum längere Konservierungszeiten.

6. Die einzige sichere Aussage über die Vitalität der Leber ist die Transplantation nach der Konservierung.

7. Die am häufigsten auftretenden postoperativen Komplikationen sind Infektionen bis zur Sepsis, Blutgerinnungsstörungen sowie Gallengangskomplikationen.

8. Die Abstossungsreaktion, die bei den Lebertransplantaten seltener und weniger ausgeprägt verläuft, wird mit Azathioprim, Prednisolon und Antilymphozytenglobulin (ALG) supprimiert. Ein neues Immunsuppressiva, Cyclosporin A, ist noch in Erprobung.

9. In den letzten Jahren zeigt sich eine deutlich positive Veränderung in der Statistik der postoperativen Mortalität nach Lebertransplantation. Der am längsten überlebende Mensch mit einem Lebertransplantat lebt seit sechs Jahren, zwei Kinder leben seit 5 Jahren mit einer fremden Leber.

1. Literaturverzeichnis

1.ABOUNA, G.M., PASHLEY, D., GINSBURY, J., DELONG, T., et al.
Kidney preservation by hypothermic perfusion with albumin versus plasma and with non-pulsatile versusu pulsatile flow.
Br. J., 1 5, (1974), 555

2.ABOUNA, G.M., PRESHAW, R.M., SILVA, J.L., HOLLINGSWORTH, W.J., HERSHFIELD, N.B, NOVAK, W., SHAW, D.T., VETTERS, J.M.
Liver transplantation in a patient with cholangiocarcinoma and ulcerative colitis.
CMA J., 115, (1976), 615

3.ABOUNA, G.M., SKILLEN, A., HULL, C.J., HODSON, A., KIRKLEY, J.R.
A comparison of the effects of warm ischemia and hypothermia on liver glycogen electrolytes, pH and subsequent function during perfusion.
Br. J. Surg., 56, (1969), 382

4.ABOUNA, G.M., SKILLEN, A., HULL, C.J., HODSON, A., KIRKLEY, J.R.
Trans-hepatic vascular resistance during prolongued isolated liver perfusion.
Br. J. Surg., 56, (1969), 383

5. ABOUNA, G.M.
Changes in serum potassium and pH during clinical and experimental liver transplantation.
Surg., 69, (1971), 419

6. ABOUNA, G.M.
Extracorporal liver perfusion using a new perfusion chamber.
Lancet, 7, (1968)

7. ABOUNA, G.M.
Pig liver perfusion with human blood.
Br. J. Surg., 55, (1968), 1o

8. ABOUNA, G.M., ASHCROFT, T., DALE, G., HULL, C., KIRKLEY, J.
The assessment of function of the isolated liver perfused with homologous blood.
Br. J. Surg., 55, (1968), 388

9. ABOUNA, G.M., ASHCROFT, T., HULL, C., HODSON, A., KIRKLEY, K., WALDER, D.
The assessment of function of the isolated perfused porcine liver.
Br., J. Surg., 56, (1969), 289

1o. ABOUNA, G.M., BOEHMIG, G.H., SERROU, B., AMEMIYA, H.
Long-term hepatic support by intermittant multispecies liver perfusions.
Lancet, 2, (197o), 391

11. ABOUNA, G.M., HURWITZ, R., SERROU, B.
Organ preservation by Collin's solution
Lancet, 2, (1971, 1o76

12. ABOUNA, G.M., KOO, C.G., HOWANITZ, L.F., PORTER, K.A., ANCARANI, K.A.
Successfull orthotopic liver transplantation after preservation by simple cooling.
Transpl. Proc., 65o, (1971), 3

13. ABSOLON, K.A., HAGIHARA, P.F., GRIFFEN, W.O., LILLEHEI, R.C.
Experimental and clinical heterotopic liver homotransplantation.
Rev, Int., Hepat., 15, (1965),148

14. ALDRETE, A.J.
Anaesthesia for liver transplantation and operative care. In: Experience in Hepatic Transplantation. (Ed: STARZL, T.E.) Philadelphia: Saunders (1969)

15. ALTMANN, R.P., LILLY, J.R.
Ongoing cirrhosis after successfull porto-enterostomy in infants with biliary atresia. J. Ped. Surg., 1o, (1975), 597

16. AZAPEITIA, D., DEMIGUEL, E., JUFFE, A.
Tèchniques de dèrivation pendant de la période anhépatique de la transplantation du foie. Ann. Chir., 29, 2, (1975), 155

17. BARRON, B.T. VOGELFANGER, I.J. WADDELL, W.G.
Orthotopic liver transplantation utilizing a vascular stampling instrument. Br. J. Surg., 62, 6, (1975), 438

18. BATTERBY, S., EGERTON, W., BALDERSON, G., KERR, J.F., BURNETT, W.
Another look of rejection in pig liver homografts. Surg., 76, (1974), 367

19. BATTERSBY, S., EGERTON, W., BALDERSON, G., KERR, J.F., BURNETT, W.
The prediction of immediate survival after porcine hepatic transplantation. Austr. N:Z.J. Surg., 44, (1974) 299

2o. BEAUDOIN, J.G., DANIEL, A., SCHREIER, R.
Effect of perfusion and preservation of the liver for 24 hours on mitochondrial function. Un. Med. Can., 1o1, (1972), 666

21. BELZER, F.O., ASHBY, B.S., HUANG, J.S., DUNPHY, J.E.
Etiology of rising perfusion pressure in isolated organ perfusion.
Ann. Surg., 168, (1968), 382

22. BELZER, F.O., MAY, R., BERRY, M.N., LEE, J.C.
Short term preservation of porcine livers.
J. Surg. Res., 1o, (197o), 55

23. BERGAN, J.J.,
A review of human solid organ transplantation.
Bull. Am. Coll. Surg., 6o, (1975) 24

24. BHANALPH, T., SAMPSON, D., MURPHY, G.P.
The metabolism of the isolated canine liver.
Cryobiol., 1o, (1973), 4 7

25. BIRNBAUM, D., SOYER, T., EISEMANN, B.
Studies on prolonged liver preservation.
Surg., 72, (1972), 722

26. BIRTCH, A.G., MOORE, F.D.
Experience in liver transplantation.
Trans. Rev., 2, (1969), 9o

27. BOECKL, O.,
Experimentelle Ergebnisse der heterologen Leberperfusion. Möglichkeiten des Leberersatz, Symp. Salzburg, 1968,

28. BOECKL, O., HELL, E., LORENZ, W., ZIMMERMANN, G.
Significance of histamine release in porcine liver transplantation.
Eur. Surg. Res., 4, (1972), 252

29. BÖHMIG, H.J., FRITSCH, A., KUX, M., et al.
Zum Mechanismus der Gerinnungsveränderungen bei orthotoper Lebertransplantation am Hund. I. Chir., Univ. Klinik, Wien Literaturzitat

3o. BONILLA-NAAR, A. ALVAREZ-VASQUEZ, A.
New one stage technique for total hepatectomy and homotransplantation of the liver in dogs. Surg., 54, (1963), 517

31. BOWIE, E.J.W., WOODS, J.E., FASS, D.N., ZOLLMAN, P.E., OWEN, C.A.
Liver transplantation in pigs with von Willebrand's disease. Br. J. Haemat., 31, (1975), 37

32. BRENDEL, W.
Fortschritte der Organtransplantation. Medizin. Prisma, 197o, IV

33. BRENDEL, W., MÜLLER, R.C., REULEN, H.J., MESSMER, K.
Elektrolytveränderungen in tiefer Hypothermie. II. Beziehungen zur klinischen und biologischen Überlebenszeit. Pflüg. Arch., Physiol., 288, (1966), 22o

34. BRETTSCHNEIDER, L. BELL, P.R., TAYLOR, P.D., MARTIN, A.J., STARZL, T.E.
Preservation of the liver. Trans. Proc., 132, (1969),

35. BRETTSCHNEIDER, L., DALOZE, P.M., HUGUET, C., PORTER, K.A., GROTH, C., KASHIWAGI, N., HUTCHINSON, D.E., STARZL, T.E.
The use of combined preservation techniques for extended storage of orthotopic liver homografts. Surg., Gyn., Obst., 126 (1968), 263

36. BRETTSCHNEIDER, L.,
GROTH, C.G.,
STARZL, T.E.
Experimental and clinical preservation of orthotopic liver homografts.
In: NORMAN, J.C., ed: Organ perfusion and preservation.
Appleton-Century-Crofts, New York 1968, 271

37. BRETTSCHNEIDER, L.,
KOLEF, J., SMITH, G.V.,
MARTIN, A.J.,
TAYLOR, P., STARZL, T.E.
An evaluation of perfusion constituents in liver preservation.
Surg., Forum, 19, (1968), 354

38. BRETTSCHNEIDER? L.,
STARZL, T.E.
Impediments to successfull liver transplantation in man and possible solutions.
In: Read A.E., ed: The Liver,
Butterworths, London, 1967, 3o7

39. BUCKBERG, G.D., ONO, H.,
JOSEPH, W.L.,
TOCORNAL, J.A.,
FONKALSRUD, E.W.,
LONGMIRE, W.P.
Hypotension following revascularisation of the anoic liver.
Surgery, 63, (1968), 446

4o. CALNE, R.Y.
Allografting in the pig.
In: Immunological aspects of transplantation surgery.
Ed: CALNE, R.Y., Med. and techn. Publ. Co. Ltd. (1973)

41. CALNE, R.Y.
A new technique for biliary drainage in orthotopic liver transplantation utilizing the gall bladder as a pedicle graft conduit between the donor and recipient common bile ducts.
Ann. Surg., 184, (1976), 6o5

42. CALNE, R.Y. — 1. Intern Symp. on human aspects of clinical transplantation. San Francisco, USA, Sept. 3o, 1972

43. CALNE, R.Y. — Invited commentary. World J. Surg., 1,2 (1977), 172

44. CALNE, R.Y. — Liver transplantation. Br. J. Hosp. Med., July, (1969) 1271

45. CALNE, R.Y. — Mechanism in the acceptance of organ grafts. Br. Med. Bull., 32, (1976), 1o7

46. CALNE, R.Y. — Observations on experimental and clinical liver transplantation. Transpl. Proc., 4, 4, (1972), 773

47. CALNE, R.Y. — Organ grafts. Current Topics in Immunology, 4 (1975), Arnold, London

48. CALNE, R.Y. — Organ grafts. Ed: E. Arnold LTd., London, 1975

49. CALNE, R.Y. — Surgical aspects of clinical liver transplantation in 14 cases. Br. J. Surg., 56, (1969), 729

5o. CALNE, R.Y. — Surgical aspects of transplantation. Proced., 1o, (1975, 21

51. CALNE, R.Y., DUNN, D.C., GAJO-RAYERO, R., HADIJYANNAKIS, E.J., ROBSON, A.J.
Trickle perfusion for organ preservation.
Nature, 235, (1972), 171

52. CALNE, R.Y., DUNN, D.C., HERBERTSON, B.M., BITTER-SAUERMANN, H., DAVIS, D.R., SMITH, D., REITTER, F.H.
Preservation of the porcine liver
Transpl. Proc., 6, 3, (1974),

53. CALNE, R.Y., DUNN, D., HERBERTSON, B.M., GORDON, E.M., BITTER-SAUERMANN, H., ROBSON, A.J., et al.
Liver preservation by simple passage hypothermic 'squirt' perfusion.
Br. Med. J., (1972), 142

54. CALNE, R.Y., SELLS, R.A., MARSHALL, V.C., MILLARD, P.R., et al.
Multiple organ grafts in the pig.
Br. J. Surg., 12, 59, (1972), 969

55. CALNE, R.Y., SELLS, R.A., PENA, J., DAVIS, D.R., et al.
Induction of immunological tolerance by porcine liver allografts.
Nature, 223, (1969), 472

56. CALNE, R.Y., WHITE, H.J.O., BINNS, R.M., HERBERTSON, B.M., MILLARD R.P., et al.
Immunsuppressive effects of the orthotopically transplanted porcine liver.
Transpl. Proc., 1, (1969), 321

57. CALNE, R.Y. WHITE, H.J.O., BINNS, R.M., YOFFA, D.E., MAGINN, R.R., HERBERTSON, B.M., MILLARD, P.R., MOLINA, V.P., DAVIS, D.
Prolonged survival of liver transplants in the pig.
Br. Med., J., 4, (1967), 645

58. CALNE, R.Y., WHITE, H.J.O., YOFFA, D.E., MAGINN, R., BINNS, R.M., SAUEL, J.R., MOLINA, V.P.
Observations of orthotopic liver transplantation in the pig.
Br. Med. J., 2, (1967), 478

59. CALNE, R.Y., WILLIAMS, R.
Liver transplantation in man- I. Observations on technique and organization in five cases.
Br. Med. J., 4, (1968), 535

59a. CALNE, R.Y., WILLIAMS, R.
Liver transplantation.
Ravitch, M.M., ed: Current probleme in surgery, Chicago, Year Book Med. Pub., 1978

60. CALNE, R.Y. WILLIAMS, R.
Orthotopic liver transplantation: the first 60 patients.
Br. Med. J., 1, (1977), 471

61. CALNE, R.Y. WILLIAMS, R.
Der jetzige Stand der Lebertransplantation.
Internist, 17, (1976), 597

62. CALNE, R.Y., WILLIAMS, R., DAWSON, J.L., ANSELL, I.D., EVANS, D.B., FLUTE, P.T., HERBERTSON, P.M., JOYSEY, V., KEATES, G.H., KNILLJONES, R.P., MASON, S.A., MILLARD, P.R., PENA, J.R., PENTLOW, B.D., SLAMAN, J.R., SELLS, R.A., CULLUM, P.A.
Liver transplantation - II. A report of two orthotopic liver transplants in adult recipients.
Br. Med. J., 4, (1968), 541

63. CARREL, A.
La téchnique opératoire des anastomoses vasculares et la transplantation des viscéres. Lyon. Med., 98 (1902), 859

64. CARREL, A., GUTHRIE, E.C.C.
Functions of a transplanted kidney. Science, 10, (1905), 98

65. CARREL, A., GUTHRIE, C.C.
The transplantation of veins and organs. Am Med., 10, (1905), 1101

66. CASTILLO-OLIVARES,J.L., GOSALVEZ, M., AZPEITIA, D., GARCIA, R., BLANCO, M., FIGUERA, D.
Mitochondrial respiration and oxydative phosphorylation during hepatic preservation. J. Surg. Res., 14, (1972), 85

67. CAVALLARD, A., VINCENTI, R., PALESTINI, M., SCHILLACI, A., STIPA, S.
A five minute ischemia technique of orthotopic liver homotransplantation in the dog. J. Surg. Res., 15, (1973), 340

68. CHALSTREY, L., PARBHOO, S.P., TAPPIN, A., BAKER, G.J., et al.
Technique of orthotopic liver transplantation in the pig. Br. J. Surg., 58, (1971), 585

69. CHAPUIS, Y.,
Remarks on liver preservation. Lille Med., 18, (1973), 340

70. CHAPUIS, Y., LENRIOT, J.P., TURBATU, A.
Comparitive effects of hypothermia and hyperbaric oxygen for liver preservation. Study of combined perfusion. Eur. Surg. Res., 1, (1970)

71. CHILD, C.G. — The hepatic circulation and portal hypertension. Philadelphia, Saunders, 1954

72. CHOMETTE, G., AURIOL, M., DELCOURT, A., et al. — Preservation of pig liver by hypothermia, perfusion and hyperbaric oxygen. I. Light and electron microscope study. Pathol. Biol., 19, (1971), 459

73. CIOT, J.P., GORIN, J., GARNIER, H., P'ERIC, G., BAILLY, M. — Experimental study of the possibilities of liver preservation for 24 hours and longer under hypothermia, hyperbaric oxygen and perfusion. II. Biochemical results. Ann. Chir., 25, (1971), 181

74. CLARK, L.C. — Ring versus straight chain perfluorcarbon emulsion media. Microvas. Res., (1974

75. COLLINS, G., BRAVO-SHUGARMAN, M., TERASAKI, P. — Kidney preservation for transportation. Lancet, 6, (1969)

76. COLLINS, G., HALASZ, N.A. — Composition of intracellular flush solutions for hypothermic kidney storage. Lancet, 25, (1975), 22o

77. COLLINS, G.M., HALASZ, N.A. — Forty-eight hour ice storage of kidneys: Importance of cation content. Surg., 79, (1976), 432

78. COLLINS, N.J.
JAFFE, R.J.,
ZAHONY, I.
Newer attitudes in management of haemorrhagic shock. The use of Chlorpromacin as an adjunct. Surg. Clin. North Am., 44, (1973), 1964

79. CORDIER, G.,
GARNIER, H.,
CLOT, J.P.
CAMPLEZ, P., GORIN,
J.P., CLOT, Ph.,
RASSINIER, J.P., et al.
La greffe de foie orthotopique chez le porc. Premiers résultats. Mém. Acad. Chir., 92, (1966), 799

8o. CORMAN, J.L.,
PUTNAM, C.W.,
IWATSUKI, S.,
REDEKER, A.G.,
PORTER, A.G.,
PETERS, R.L.,
SCHROTER, G.,
STARZL, T.E.
Liver homotransplantation for chronic aggresive hepatitis, Australia Antigen positive. Gastroenterology, Literaturzitat

81. DALOZE, P.,
CORMAN, J.,
BLOCH, P., DELVIN, E.,
GLORIEUX, F.H.
Enzyme replacement in Niemann-Pick-disease by liver homotransplantation. Transpl. Proc., 7, (1975), 6o7

82. DARWIN, C.
On the origin of species by means of natural selection or the preservation of favoured races in the struggle for life Ed: London 1859
New Am. Libr. of World Lit. Inc. New York, 196o

83. DAVIES, H.S., TAYLOR, J.E., DANIEL, M.R., WAKERLEY, C.
Differences between pig tissues in the expression of major transplantation antigens: Possible relavance for organ allografts.
J. Exp. Med., 143, (1976), 987

84. DE DUVE, C.
The lysosome.
Scient. Am., 208, (1963), 64

85. DE MIGUEL, E., FRESNEDA, V., GOSALVEZ, M., SOBERON, E., MARTINEZ, R., et al.
Pig liver perfusion with membrane oxygenator: A study of liver viability by means of the mitochondrial respiration test.
J. Surg. Res., 17, (1974), 186

86. DENT, D.M., HICKMAN, R., UYS, C.S., SAUNDERS, S., TERBLANCHE, J.
The natural history of liver allo- and auto-transplantation in the pig.
Br. J. Surg., 58, (1971), 407

87. DENT, D.M., UYS, C.J., SAUNDERS, S., TERBLANCHE, J., PATH, F.C., HICKMAN, R.
Gastric ulceration complicating experimental liver transplantation in the pig.
J. Surg. Res., 11, (1971), 289

88. DEWALL, R.,
What constitutes adaequate perfusion?
J. Cardio. Surg., 16, (1975), 458

89. DIAZ, A., RICCO, J. B., FRANCO, D., GIGOU, M., SZEKEKLY, A. M., BISMUTH, H.
Temporary liver transplantation in acute liver failure.
Arch. Surg., 112, (1977), 74

90. DINBAR, A., RANGEL, D., FONKALSRUD, E.W. — Effects of hepatic ischemia on coagulation in primates. Application to liver transplantation. Surg., 68, (1970), 269

91. DOERIG, R.K. LARGIADER, F., UHLSCHMID, G. — Portabler Perfusionsapparat für Organtransport. Helv. Chir. Ac., 40, (1973), 275

92. DOWNES, G.L., MARTIN, D.R., SCOTT, D.F. BELZER, F.O. — Cold sensitivily of active cation transport. - A major problem in liver and heart preservation. Surg. Forum, 22, (1971), 256

93. DRAPANAS, T., ZEMEL, R., VANG, J.O. — Hemodynamics of the isolated perfused pig liver: A metabolism according to routes of perfusion and rates of flow. Ann. Surg., 164, (1966), 522

94. DRAZ, S., MINAMI, R., BYFIELD, J., BARAJAS, L., FONKALSRUD, E.W. — Biochemical evaluation of hepatic preservation techniques in the isolated rat liver. Surg. Forum, 21, (1970), 352

95. DUBOIS, R.S., RODGERSON, D.O., MARTINEAU, G., SCHROETER,G., GILES, G., LILLY, J., HALGRIMSON, C.G., STARZL, T.E. — Orthotopic liver transplantation for Wilson'sdisease. Lancet, 13, (1971), 505

96. DURST, A.L., — The present status of liver transplantation. Israel L. Med. Sci., 9, 1, (1973)

97. EISEMAN, B. — Liver transplantation. Stud. Gen., 23, (197o), 379

98. EISEMAN, B., KNIPE, P., KOH, Y., NORMELL, L., SPENCER, F.C. — Factore affecting hepatic vascular resistance in the perfused liver. Ann. Surg., 157, (1963), 532

99. EISEMAN, B., LIEM, D.S., RAFFUCCI, S. — Heterologous liver perfusion in treatment of hepatic failure. Ann. Surg., 162, (1965), 522

1oo. ELMSLIE, R.G., MOHAN, R.M., HOWE, L.A., HALL, P. — Functional deficits in the isolated perfused pig liver. Surg. Gyn. Obst., 133 (1971), 89

1o1. ELMSLIE, R.G., PIROLA, R.C. — Function of the liver after isolated cold perfusion. Surg. Gyn. Obst., (197o)

1o2. FARMAN, J.V., MASON, S.A. — Anaesthesia for liver transplantation. In: Clin. Organ Transpl. (Ed: CALNE R.Y.). Oxford and Edinburgh, Blackwell Scientific Publ. (1971), 35o

1o3. FEDOTENKOV, A.G., SHISHKINA, I.D., DANILOVA, L.A., OGNASHEVA, L.P., SUKHANOVA, L. — Study of preserving and protective solutions for organ conservation at temperatures below 0 degree. Vestin. Akad. Med. Nauk. UDSSR, 28, (1973), 87

1o4. FLUTE, P.T., RAKE, M.O., WILLIAMS, R., SEAMAN, M.J., CALNE, R.Y.
Liver transplantation in man- IV. Hemorrhagia and thrombosis, Br. Med. J., 3, (1969), 2o

1o5. FOLKERT, O., BELZER, F., MAY, R., BERRY, M., LEE, J.
Short term preservation of porcine livers. J. Surg. Res., 1o, 2, (197o)

1o6. FOLKERT, O., BELZER, B., STERRY, A.F., et al.
Etiology of rising perfusion pressure in isolated organ perfusion. Ann. Surg., 168, (1968), 382

1o7. FONKALSRUD, E.W.
Orthotopic canine liver homotransplantation without vena caval interruption. Surg. Gyn. Obst., 125, (1967), 319

1o8. FONKALSRUD, E.W., DRAZ, S., STEVENS, G.H.
Progress in liver transplantation for Biliary Atresia. Am. Surg., 37, (1971), 7, 389

1o9. FONKALSRUD, E.W., JOSEPH, W.L., TOCARNAL, J.A., ONO, H., SHAFFEY, O.A., LONGMIRE, W.P.J.
Allogenic hepatic transplantation using cadaveric donors with clinical application. J. Ped. Surg., 3, (1968), 3oo

11o. FONKALSRUD, E.W., ONO, H., SHAFFEY, A., LONGMIRE, W.P.
Orthotopic canine liver homotransplantation without caval interruption. Surg., Gyn. Obst., 39, (1967), 244

111. FONKALSRUD, E., RANGEL, D., BYFIELD, J., BRUCKNER, W., STEVENS, G., DINBAR, A.
Hepatic preservation with Chlorpromazine and Phenoxybenzamine, application to liver transplantation. Surg., 66, (1969), 23

112. FORTNER, J.L.
Liver transplantation. J. Am. Med. Ass., 224 (1973), 529

113. FORTNER, J.G., BALNER, H., WILSON, C.B., SICHUK, G., SHIU, H., KAWANO, N., et al.
Observations on prolongmed immunosuppression for human liver homografts. Transpl., 3, (197o), 272

114. FORTNER, J.G., BEATTLE, E.J., SHIU, M.H., KAWANO, N., HOWLAND, W.S.,
Orthotopic and heterotopic liver homografts in man. Ann. Surg., 172, (197o), 1, 23

114a. FORTNER, J.G. YEH, S.D.J., KIM, D.K., SHIU, M.H., KINNE, D.W.
The case for and technique of heterotopic liver grafting. Transpl. Proc., XI, 1, (1979)

115. FOX, P.S., FAILLA, J.P., KAUFFMAN, H.M., DARIN, J.C.
The cadaver donor. Jama, 222, (1972), 162

116. FRANCAVILLA, A., BROWN, T.N., FIORE, R., CASCARDO, S., TAYLOR, P., GROTH, C.G.
Preservation of organs for transplantation. Evidence of detrimental effect of rapid cooling. Eur. Surg. Res., (1973), 384

117. FULGINITI, V.A., SCRIBNER, R., GROTH, C.G. PUTNAM, C.W., BRETTSCHNEIDER, L., GILBERTS, S., PORTER, K.A., STARZL, T.E.
Infections in recipients of liver homografts.
New Englang J. Med., 279 (1968) 619

118. GARNIER, H., CLOT, J.P. CHOMETTE, G.
Orthotopic transplantation of the porcine liver.
Surg. Gyn. Obst., 13o, (197o), 1o5

119. GARNIER, H., CLOT, J.P., GORIN, J.P., CHOMETTE, G., NIZZA, M.
Experimental study of the possibilities of liver preservation for 24 hours and longer under hypothermia and hyperbaric oxygen and perfusion, IV Discussion, conclusions.
Ann. Chir., 25, (1971), 2o3

12o. GEYER, R.R., MONROE, R.G., TAYLOR, K.
Survival of rats having red cells totally replaced with emulsified fluorcarbon.
Fed. Proc. 27, (1968), 384

121. GLIEDMAN, M.L., PANGAN, J., MINKOWITZ, S., POPOWITZ, L., KARLSON, K.E.
Heterotopic liver transplantation after liver damage.
Trans. Am. Soc. Artif. Int. Organs, 11, (1965), 62

122. GORIN, J.P., CLOT, J., NIZZA, M., PETRIE, G., AURIOL, M., CHOMETTE, G., GARNIER, H.
Preservation of pig liver using hypothermia, hyperbaric oxygen, and perfusion.
Rev. Eur. Etud., Clin. Biol., 16, (1971), 76o

123. GORIN, J.P.
GARNIER, H.,
ROISSART, H.,
DE CLOT, J.P.
Experimental study of the possibilities of liver preservation for 24 hours and longer under hypothermia, hyperbaric oxygen, and perfusion. I. The experimental method.
Ann. Chir., 25, (1971), 173

124. GOSLVEZ, M.,
CASTILLO-OLIVARES, J.,
DE MIGUEL, E.,
BLANCO, M.,
FIGUERA, D.
Mitochondrial respiration and oxidative phosphorylation during hypothermic hyperbaric hepatic preservation.
J. Surg. Res., 15, (1973), 31

125. GROTH, C.G.,
DUBOIS, R.S.,
CORMAN, J.,
GUSTAFFSON, A.,
IWATSUKI, S.,
RODGERSON, D.O.,
HALGRIMSON, C.G.,
STARZL, T.E.
Metabolic effects of hepatic replacement in Wilson's disease,
Transl., Proc., 5, (1973), 829.

126. GRUNDMANN, R.,
LANDES, T.,
PICHELMAIER, H.
Hypothermic pulsatile perfusion of dog kidneys.
Transpl., 14, (1972), 6

127. GUETGEMANN, A.,
ESSER, G.,
LIE, T.S.,
SCHIEFFERS, K.H.
Operative Aspekte bei der orthotopen, humanen Lebertransplantation. Erfahrungen bei drei Lebertransplantationen.
Chirurg, 42, (1971), 167

128. GÜTGEMANN, A., LIE, T.S., KÄUFFER, C., ESSER, G., SCHIEFERS, K.H., PAQUET, K.J., SIEDEK, M.
Aktuelle Probleme der Lebertransplantation.
Dtsch. med. Wschr., 100, (1975) 2047

129. GUINEY, E.J., O'CONNOR, J.P., FERNANDO, A., HEALY, B., MICHAELOWICH, B., CAHILL, J., WALSH, M.
A technique of liver transplantation in the pig.
Irish J. Med., Sci., 143, 5, (1974), 255

130. HADJIYANNAKIS, E.J., CALNE, R.Y., MARSHALL, V.C., DAVIS, D.
Successful preservation of pig's liver for 5-8 hours by simple ice storage.
Br. J. Surg., 58, (1971), 835

131. HAFF, R.C., KLEBANOFF, G., BROWN, B.G., KORESKI, W.R.
Asanguineous hypothermic perfusion as a means of total organism preservation.
J. Surg. Res., 19, (1975), 13

132. HAGIHARA, P.F., GRIFFEN, A.W.
Homologous heterotopic porcine liver transplantation.
J. Surg. Res., 19, (1975), 89

133. HALLIDAY, J.P., SHEIL, A.G.,
Biochemical aspects of experimental hepatic allotransplantation.
Arch. Surg., 108, (1974), 75

134. HALLIDAY, J.P., SHEIL, G.R., BOOKALLIL, M.J., GAUDRY, P.L.
Preparation of the porcine liver for allotransplantation.
Austr. NZ. J. Surg., 40, (1971), 374

135. HAM, J.M., PIROLA, R.C., DAVIDSON, G.M., YARROW, S., ELMSLIE, R.G.
Pig liver perfusion for the treatment of acute hepatic failure.
Surg. Gyn. Obst., 127, (1968), 543

136. HARDER, F., RITTMAN, W.W., ENDERLIN, F.
Neue Erkenntnisse in der experimentellen Chirurgie. Zusammenfassung der Beiträge über Schock und Transplantation vom 5. Kongress der Europäischen Gesellschaft für experimentelle Chirurgie. 11.-13.März 197o
Langenbecks Arch. Chir., 326, (197o), 261

137. HARDY, J.D.
The transplantation of organs.
Surgery, 56, 4, (1964), 685

138. HART, A.L., SMELLIE, W.A.B., CALNE, R.Y.
Fate of kidney allografts from cadavers whose livers were also transplanted.
Lancet, 16, (1971), 1o3

139. HELL, E.
Untersuchungen der orthotopen allogenen Lebertransplantation am Modell des Hausschweins.
Wien. Klin. Wschr., 85, 4, (1973), 1

14o. HELL, E., BOECKL, O., ZIMMERMANN, G., SEIDL, P.
Technik der orthotopen Lebertransplantation am Schwein.
Wien. Klin. Wschr., 83, (1971), 82

141. HELL, E.,
PAULISSIAN, E.B.,
DRAPANAS, T.
Preservation of liver by hypothermic perfusion.
Möglichkeiten des Leberersatzes,
Symp. Salzburg, 1968,

142. HELL, E.,
PAULISSIAN, E.B.,
TENNYSON, C.H.,
DRAPANAS, T.
Indices of function of isolated mammalian liver.
Symp. Salzburg, 1968,
Möglichkeiten des Leberersatzes

143. HEYDE, M.N.,
SCHALM, L.,
VINK, M.
The role of functional competition in auxiliary transplantation.
Transpl., 5, (1966), 1, 78

144. HEYDE, M.N.,
VINK, M.,
STOL, H.,
DICKE, H.W.,
SCHALM, S.W.
Heteroropic auxiliary liver transplantation. III. Functional competition - cause of atrophy of the auxiliary liver transplant.
Arch. Chir. Nederl., 18, (1966), 293

145. HICKMAN, R.,
PARKER, J.R.,
SAUNDERS, S.J.,
TERBLANCHE, J.
Platelet adhearence in the pig liver perfused with human blood.
Transpl., 13, (1972), 195

146. HICKMAN, R.,
SAUNDERS, S.J.,
GOODWIN, N.,
TERBLANCHE, J.
Perfusion of the isolated pig liver with human blood.
J. Surg. Res., 11, 11, (1971)

147. HICKMAN, R.,
SAUNDERS, S.J.,
SIMSON, E.,
TERBLANCHE, J.
Perfusion of the isolated pig liver.
Br. J. Surg., 58,)1971), 33

148. HINCHKLIFFE, A., DENT, D.M., BOWES, J.B., PALMER, D.B., PEAKOOK, J.H., RIDDELL, A.G.
Preservation of the pig liver using hyperbaric oxygen in liver preservation. Literaturhinweis.

149. HINCHKLIFFE, A., IMMELMAN, E., BOWES, J.B., HUNT, A.C.
A transportable apparatus for liver preservation. Eur. Surg. Res., 2, (197o), 427

15o. HINCHKLIFFE, A., IMMELMAN, E.J., BOWES, J.B., HUNT, A.C., JOHNSON, M.G.
The developement of a transportable, experimental liver-preservation apparatus. Br. J. Surg., 57, (197o), 853

151. HOBBS, K.E.F., HUNT, A.C., BADRICK, F.E., MORRIS, A.M., et al.
Hypothermic low flow liver perfusion as a means of porcine hepatic storage for six hours. Br. J. Surg., 55, (1968), 9

152. HÖLSCHER, E., DONECKER, R., GAUSS, G.
The effect of Magnesiumaspartate on the preservation of the rat liver. Literaturhinweis.

153. HOLEC, V., SISKA, K., HOJA, S., GABAUER, I., STYK, J., SVENTEKOVA, A., PANCZA, D.
Inhibition der Kininliberation bei lang dauernder Perfusion. Z. Exp. Chir., 5, (1972), 227

154. HOMATAS J., WASANTAPRUEK, S., VON KAULLA, E., VON KAULLA, K.N. EISEMAN, B.
Clotting abnormalities following orthotopic and heterotopic transplantation of marginally preserved livers.
Acta Hepatospl., 18, (1971), 14

155. HUME, D.M., MERRILL, J.P. MILLER, B.F., THORN, G.W.
Experience with renal homotransplantation in the human: Report of nine cases.
J. Clin. Invest., 34, (1955), 327

156. HUME, D.M., WOLF, J.S., LEE, H.M., ABOUNA, G.
Liver transplantation.
Transpl. Proc., 4, 4, (1972)

157. HUMPHRIES, A.L.
Organ preservation.
Transpl., 5, (1967), 1139

158. HUMPHRIES, A.L., GARCIA, L.A., SERKES, K.D.
Perfusates for long-termin preservation by continous perfusion.
Transpl. Proc. 4, (1974), 3

159. HUMPHRIES, A.L., LIU, W.P.,
Perfusates for preservation of kidneys, livers, and hearts.
Ann. Anesth. Fr., 15, (1974), 3, 183

160. IDEZUKI, Y., MAKI, T.
Twenty-four-hour preservation of the canine liver by squirt perfusion using a non-plasma containing perfusate.
Transpl. Proc., 6, 3, (1974)

161. IWATSUKI, S., POPOVTZER, M.M., CORMAN, J.L. ISHIKAWA, M., PUTNAM, C.W., KATZ, F.H., STARZL, T.E.
Recovery from 'Hepatorenal Syndrome' after orthotopic liver transplantation.
N. Eng. J. Med., 289, (1973), 1155

162. JABLONSKI, P., DOUGLAS, M.C., GORDON, E., OWEN, J.A., MCKWATTS, J.
Studies on the isolated perfused pig liver.
Br. J. Surg., 58, (1971), 129

163. JAFFE, W.P., SYMES, M.O., TERBLANCHE, J.
Observation on the immunological reactions of pig.
in: The Liver (A.E. Read ed.), Colston Papers, No 19, London, Butterworth, 351

164. JOHNSON, M.G.
Human liver transplantation.
Brist. Med. Chir., 85, (197o), 63

165. KARACSONY, S., ALANT, O., FALLER, J., SIMO, G.
Unsere ersten Ergebnisse mit der experimentellen Lebertransplantation.
Z. Exper. Chir., 5, (1972), 393

166. KESTENS, P.J.
L'hyperthermie sélective du foie.
Acta Chir. Belg., 64, (1965), 326

167. KESTENS, P.J., MCDERMOTT, W.V.,
Perfusion and replacement of the canine liver.
Surg., 5o, 1, (1961)

168. KESTENS, P.J., OTTE, J.B.
Current state of liver transplantation in man.
Acta Chir. Belg., 69, (197o), 471

169. KIERFIELD, G.
Ein mobiles Gerät zur Nierenlangzeitkonservierung.
Urologe, 1o, (1971), 265

17o. KIM, D.K.,
LAVARELLO, R.J.,
ROSEN, P.P.
FORTNER, J.G.
Vagotomy - pyloroplasty for prevention of gastric ulcer in pig liver transplantation.

17oa. KOEP, L.J.,
STARZL, T.E.,
WEIL, R.
Gastrointestinal complications of hepatic transplantation.
Transpl. Proc., 11, 1, (1979)

171. KOUNTZ, S.L.
Transplantation.
Surg. Gyn. Obst., 138, (1974), 217

172. KRONE, W.,
HUTTNER, W.B.,
KAMPF, S.C.,
RITTICH, R.,
SEITZ, H.J.,
TRANOWSKI, W.,
Long term perfusion of the isolated rat liver maintance of its functional state by use of a fluorcarbon emulsion.
Biochem. et Biophys. Acta, 372, (1974), 55

173. KÜHN, H.G.,
HÄRING, R.,
BREHME, H.,
DRESSLER, S.,
KINDLER, H.,
VAUBLE, E., et al.
Experimentelle Ergebnisse bei homologer (Schwein-Schwein) extracorporaler Leberperfusion.
Z. Exp. Chir., 4, (1971), 1113

174. LAMBOTTE, L.
An evaluation of the protective effect of THAM, Chlorpromazine, and Isoproterenol during ischemia of the liver.
Eur. Surg. Res., 3, (1971), 227

175. LAMBOTTE, L.
Effect of activation of alpha and beta adrenergic receptors on the hepatic cell membrane potentiallin perfused dog liver.
J. Physiol., 232, (1973), 181

176. LAMBOTTE, L.
Hepatic cell membrane potential a new assay for preserved organs viability.
Eur. Surg. Res., (197o), 241

177. LAMBOTTE, L.
Liver perfusion on the study of hormone effects on the ionic content and membrane potential of liver cells.
Acta Endo. Copenh.. Suppl., 158, (1972), 217

178. LAMBOTTE, L.
Persistance of active and passive ionic transport during low- temperature liver preservation.
Surg., 73, (1973), 8

179. LAMBOTTE, L.
Use of hepatic cell membrane potential measurement to evaluate new methods of liver preservation.
Surg., 74,4(1973), 5o9

18o. LAMBOTTE, L., KESTENS, P.J.
La perfusion de foie 'in situ' chez le chien.
Lille Med., 3, (1973), 18, 335

181. LAMBOTTE, L., KESTENS, P.J., HAXHE, J.J.
The effect of Trihydroxymethyl-aminomethane on the potassium content and the membrane of liver cells.
J. Pharm. Exp. Ther., 176, (1971), 434

182. LAMBOTTE, L., OTTE, J.B., KESTENS, P.J.
Dog liver preservation for 13-19 hours with Collins's solution and Isoproterenol.
Br. J. Surg., 59, (1972), 9o1

183. LAMBOTTE, L.,
PONTEGNIE-ISTACE, S.,
OTTE, J.B.,
KESTENS, P.J.
The effect of Isoproterenol and Collin's solution on the preservation of the canine livers with simple cooling.
Trans. Proc., 4, 3, (1974)

184. LAMPE,E.W.,
SIMMONS, R.L.,
NAJARIAN, J.S.
Hyperglycemic nonketotonic coma after liver transplantation.
Arch. Surg., 1o5, (1972),774

185. LAND, W.,
ALDENHOFF, J.,
SCHILLING, A.,
BRENDEL,W.
Problems encountered in the perfusion of isolated organs with blood of distantly related species.
Langenb. Arch. Chir., 329, (1971) 966

186. LANNER, G.,
RIGLER, B.,
TENTZERIS, M.,
ARGYROPOULOS, G.,
HERMAN, W.,
STENZL, W.,
Studien und Ergebnisse der Impedanzmessung an der transplantierten Leber.
Kongressbericht der 14. Österreichischen Gesellschaft für Chirurgie.
Graz, Dorrong Verlag, 1973, 418

187. LARGIADER, G.
Diskussionsbemerkung.
Langenb. Arch. Chir., 329, (1971), 973

188. LAVARELLO, R.J.,
KINNE, D.W.,
KIMD, K., et al.
Life-sustaining canine hepatic autotransplants.
Arch. Surg., 1o7, (1973), 788

189. LAWLER, R.H.,
WEST, J.W.,
MCNULTY, P.H.,
CLANY, E.J.,
MURPHY, R.P.
Homotransplantation of the kidney in the human. A preliminary report.
J. Am. Med. Ass., 144, (195o), 844

190. LECHNER, H. — Impedanzmethoden
In: Gänshirt: Der Hirnkreislauf, Thieme Verlag, Stuttgart 1972

191. LECOMPTE, Y. — La transplantation hépatique: Données experimentales.
Ann. Anaesth. Fr., 15, (1974) 3, 223

192. LEMPINEM, M., SALMENKIVI , K., SIVULA, A. — Orthotopic liver transplantation in the pig.
Acta Chir. Scand., 137, (1971), 265

193. LENRIOT, J.P., MENDONCA, M., DE SCHWARTZ, K., FELDMANN, G., DESPLACES, A., et al. — Variations biochémiques et ultrastructurales hépatiques aprés perfusion utilisant différents solutés.
Pathol. Biol., 19, (1971), 957

194. LIE, T.S. — Orthotope Allotransplantation der Schweineleber.
Bruns' Beitr. Klin. Chir., 8, 218 (1971), 728

195. LIE, T.S. — Spenderprobleme bei der Humanlebertransplantation.
Bruns' Beitr. Klin. Chir., 218, (1971), 8, 679

196. LIE, T.S., VON BALLY, K., EBATA, H., NAKANO, H. — Lebertransplantation.
Zentr. Chir., 46, (1973), 1633

197. LIE, T.S., HÄRUNG, R., WALDSCHMIDT, J., TOTOVIC, V., NAGEL, K., AICHINGER, R., STALLKAMP, B.
Transportprobleme bei der Lebertransplantation. Münch. Med. Wschr., 115, (1973), 2043

198. LIE, T.S., NAKANO, H., HAUPT, H., EBATA, H., ROMMELSHEIM, K.
Die Wirkung der Mg^{++}-Ionen auf die Konservierung der Leber. Bruns' Beitr. Klin. Chir., 221, 8, (1974), 643

199. LIE, T.S., OTTERSKY, G.
Effekt der sogenannten Zellstabilisatoren auf die Konservierung der Schweineleber. Bruns' Beitr. Klin. Chir., 22o, (1973), 546

2oo. LIE, T.S., OTTERSKY, G., SCHÜLLER, J.
Effekt von Insulin und Xylit auf die Schweineleberkonservierung in Hypothermie. Bruns' Beitr. Klin. Chir., 22o, 5, (1973), 538

2o1. LIE, T.S., SIEDECK, M., PRANGE, C.H., ROMMELSTEIN, K., TILLMANN, B., GÜTGEMANN, A.
Verlängerte ischämische Toleranzzeit der menschlichen Leber mit erfolgreicher Transplantation. Münch. Med. Wschr., 116, 2o, (1974)

2o2. LIE, T.S., STRUCK, E., HOMOTH, H.U., TOTOVIC, V.
Vierstündige Konservierung der Schweineleber durch einfache Hypothermie. Z. Ges. Exp. Med., 155, (1971), 211

2o3. LIE, T.S., TOTOVIC, V.
Einfache Methoden zur Konservierung der Schweineleber. Res. Exp. Med., 16o, (1973), 122

2o4. LIE, T.S., YAMAMOTO, T., BÖHMER, F.
Preservation of pig liver for transplantation, initial perfusion, and simple hypothermia. Zbl. Chir., 96, (1971), 43o

2o5. LIE, T.S., YAMAMOTO, T., OTTERSKY, G.
Bedeutung des Kalium- und Glucostestoffwechsels für die Konservierung der Schweineleber. Dtsch. Med. Wschr., 98, (1973), 779

2o6. LINDNER, E., TRÄBERT, E., LARGIADER, F.
Experimentelle Prüfung von Transplantat-Perfusaten mit verschiedenen Kaliumkonzentrationen. Helv. Chir. Acta, 36, (1969), 287

2o7. LILLEHEI, R.D.
In vitro preservation of whole organs by hypothermia and hyperbaric oxygenation. Cryobiol., 1, (1964), 181

2o8. LILLY, J.R., STARZL, T.E.
Liver transplantation in children with Biliary Atresia and vascular anomalies. J. Ped. Surg., 9, (1974), 5, 7o7

2o9. LISTER, J., NANAGAS, J.R.
Preservation of young canine liver by perfusion. J. Pead. Surg., 5, (197o), 6

21o. LORENZ, E., HELL, E., BOECKL, O., REIMANN, H.J., ZIMMERMANN, G., SEIDL, W., et al.
Histamine release during orthotopic homologous liver transplantation in pigs. Eur. Surg. Res., 5, (1973), 11

211. MANI, N.
Die historischen Grundlagen der Leberforschung, II. Teil.
Schwabe, Basel/Stuttgart, 1967

212. MARGULIS, M.S., KRIVULIS, D.B., ROSENTAL, R.L., ZIMMERMANN, G.I., et al.
Funktion der isolierten heterologen Leber bei ihrer Perfusion durch Menschenblut.
Res. Exp. Med., 165, (1975), 75

213. MARRAY-LYON, I.M., EVANS, D.B., FOSTER, W.D., et al.
Liver transplantation in man. The significance, patterns and control of infections.
Br. J. Surg., 57, 4, (1970), 280

214. MARSELOS, A., AREALIS, E., MICHALOPOULOS, S., ANDREADIS, P., TOUNTAS, O.
Zur orthotopen Homotransplantation der Leber. Experimentelle Untersuchungen zur Technik der Operation.
Langenb. Arch. Chir., 322, (1968), 1178

215. MARSHALL, V.C., ASHBY, B.S. HADJIYANNAKIS, E.J., LINES, J., CALNE, R.Y.
Liver preservation.
Br. J. Surg., 57, (1970), 853

216. MARTIN, D.R., SCOTT, T.F., DOWNES, G.L., BELZER, F.O.
Primary cause of unsuccessful liver and heart transplantation: cold sensitivity of the ATPase system.
Ann. Surg., 175, (1972), 111

217. MAZZONI, G., MARTINO, C.D., MAIZZA, M., DEMOFONTI, A., VALLI, A., et al.
Orthotopic liver allografts in the pig.
Am. J. Surg., 125, (1973), 300

218. MCCABE, R.E., STEVENS, L.E., FITZPATRIC, H.F.
Corticosteroids in organ transplantation.
Transpl. Proc., 7, (1975), 1

218a. MCMASTER, P., HERBERTSON, B.M., CUSICK, C., CALNE, R.Y., et al.
The developement of biliary 'sludge' following liver transplantation.
Transpl. Proc., 11, 1, (1979)

219. MEYER, W., CASTELFRANCHI, P.L., HENDRICKX, J., RUIZ, O.
A new means of organ conservation.
Langenb. Arch. Chir., 329, (1971) 966

22o. MIENY, C.J.
Haemostasis in the pig after transplantation of stored livers,
S.Afr. J. Surg., (197o), 15

221. MIENY, C.J., EISEMAN, B.
Liver preservation: Unperfused cold storage and continuous cold perfusion.
Surg., 63, 6, (1968), 923

222. MIENY, C.J., MYBURGH, J.A.
Successful 2o-hour preservation of the primate liver by simple cooling.
Transpl., 11, 5, (1971), 495

223. MIKAELOFF, P., KESTENS, P.J., DUREAU, G., RASSAT, J.P., et al.
Transplantation orthotopique du foie chez le chien aprés consérvation de l'organe par perfusion.
Imprimé avec le périodique Mémoires de lAcadémie de Chirurgie, 91 (1965), 711

224. MIKAELOFF, Ph., DUREAU, G., RASSAT, J.P., et al.
Bilan de 1oo transplantations hépatiques chez le chien avec hépatectomie totale du receveur.
Ann. de Chir. inf., 6, 2, (1965), 7

225. MILLER, L.L., BLY, C.G., WATSON, M., BALE, W.F.
The dominant role of the liver in plasma protein synthesis. A direct study of the isolated perfused rat liver with the aid of lysine-C^{14}.
J. Ecptl. Med., 94, (1951), 431

226. MIZUMOTO, R., YOKOTA, T., OSAWA, J., KONO, A., OTOSHI, E., et al.
Survival of both donor and récipient in partial hepatic transplantation.
Jpn. J. Surg., 4, (1974), 13o

227. MOORE, F.D., SMITH, L.L., BURNAP, T.K., DALLENBACH, F.D., DAMMIN, G.J., SHOEMAKER, W.C., STEENBURG, R.W., BALL, M.R., BELKO, J.
One stage homotransplantation of the liver following total hepatectomy in dogs.
Transpl. Bull., 6, (1959), 1o3

228. MOREAUX, J., HUGUIER, M., BLOCH, P.
Réflexions sur la transplantation hépatique éxperimentale.
Lille Med., 3, (1973), 343

229. NIKAÖDOH, H., BOGGS, J., SWENSON, O.
Liver tumors in infants and children: Clinical and pathological aspects and analysis on 22 cases.
Arch. Surg., 1o1, (197o), 245

230. OLSZEWSKI, W., POLANSKI, J., SAWICKI, Z., et al.
Biochemical signs of early rejection of the liver allografts in dogs.
Acta Med. Pol., 14, (1973), 161

231. OLSZEWSKI, W., POLANSKI, J., SAWIKI, Z., et al.
Experimental preservation of the liver from hyposensitive donor and with prolongued warm ischemia,
Bull. Soc. Int. Chir., 31, (1972), 246

232. OLSZEWSKI, W., POLANSKI, J., ZAWADZKI, A., SAWICKI, Z., MACHOWSKI, Z., MUSZYNSKI, M.,
Technique of orthotopic liver allotransplantation in dogs.
Acta Med. Pol., 14, (1973), 139

233. ORR, W., CHARLESWORTH, D., MALLIK, N.P., JONES, C.B., et al.
Liver transplantation in man after an extended period of preservation by a simple technique.
Br. Med. J., 4, (1969), 28

234. OTTE, J.B., LAMBOTTE, L., LAURENT J.C., KESTENS, P.J.
Prolonged conservation of dog's liver. Advantages of Isoproterenol and Collin's solution.
J. Surg., (Paris), 1o5, (1973, 73

235. OTTE, J.B., LAMBOTTE, L., SQUIFFLET, J.P., MORIAU, M., KESTENS, P.J.
Successful orthotopic transplantation of the canine liver after prolonged preservation by initial perfusion and cold storage.
Eur. J. Surg., 5, (1973), 273

236. OTTE, U.,
PIRLICH, W.,
WALTHER, J.,
KRACHT, K.,
BERGSTAED, F.
Zur Methodik der Leberperfusion.
Z. Exp. Chir., (1972), 227

237. PAQUET, K.J.,
Leberkonservierung und temporäre Lebersubstitution.
Fortschr. Med., 91, 2, (1973)

238. PAQUET, K.- J.,
WESSEL, W.
Electron microscopic, microangiographic and cytophotometric studies on dog livers after various methode of preservation.
Eur. Surg. Res., 18, (1972)

239. PEACOOCK, H.J.,
TERBLANCHE, J.
Orthotopic homotransplantation of the liver in the pig.
In: The Liver, Colston Papers, No. 19, London, Butterworth, 333

240. PEGG, D.E.
Renal preservation by hypothermic perfusion. III. The lack of influence of pulsatile flow.
Cryobiol., 13, (1976), 2

241. PENN, I.
Developement of malignant tumor in organ transplant recipients.
1. Internat. Symp. of Liver transplantation. 23.-25.6.1972, Bonn

242. PENN, I.
Malignant tumors in organ transplant recipients.
Springer, New York-Heidelberg-Berlin 1970

243. PENN, I.,
CORMAN, J.,
GUSTAFFSON, A.,
HALGRIMSON, C.G.,
PUTNAM, C.W.,
SCHROETER, G.,
GROTH, C.G.,
STARZL, T.E.

Experience in orthotopic liver transplantation. Indications, results and future prospects. In LIE, T.S., GÜTGEMANN, A., ed: Liver Transplantation, G. Witzstrock, Baden-Baden-Brüssel, 1974, 27

244. P'ERIC, E.G.,
CHOMETTE, G.,
AURIOL, M.,
DELCOURT, A.,
BRONCH'ERIOU, O.,
HAMMOU, J.C.,
GARNIER, H.

Preservation of pig liver by hypothermia, perfusion, hyperbaric oxygen.
II. Histoenzymologic study.
Path. Biol., 19, (1971), 473

245. PERKINS, H.,
MAY, R.,
BELZER, F.,

Cause of abnormal bleeding after transplantation of pig liver stored by a perfusion technique.
Arch. Surg., 101, (1970)

246. PETRIE, C.,
WOODS, J.E.

Successful 24-hour preservation of the canine liver.
Arch. Surg., 107, (1973)

247. PICACHE, R.S.,
KAPUR, B.M.,
STARZL, T.E.

The effect of liver disease on the need for venous decompression during the anhepatic phase of canine liver orthotopic transplantation.
Surg., 67, 2, (1970), 319

248. PICHLMAIER, H.,
JABOUR, A.,
FAUL, P.,
KÖBELE, W.,
WALTER, P.,

Die Lebertransplantation und ihre Probleme.
München. Med. Wschr., 101, (1968), 3017

249. PUTNAM, C.W.,
HALGRIMSON, C.G.,
KOEP, L.,
STARZL, T.E.
Hepatic transplantation.
Transpl. Proc., 11, 1 (1978)

25o. PUTNAM, C.W.,
HALGRIMSON, C.G.,
KOELP, L.,
STARZL, T.E.
Progress in liver transplantation.
World J. Surg., 1, (1977), 165

251. PUTNAM, C.W.,
PORTER, K.A.,
PETERS, R.L.,
ASHCAVAI, M.,
REDEKER, A.G.,
STARZL, T.E.
Liver replacement for alpha$_1$-Antitrypsin deficiency.
Surgery, in press

252. PUTNAM, C.W.,
PORTER, K.A.,
WEIL, R.,
REID, H.A.S.,
STARZL, T.E.
Liver transplantation for Budd-Chiari Syndrome.
JAMA, 236, (1976), 1o, 1142

252a. PUTNAM, C.W.,
STARZL, T.E.
Transplantation of the liver.
Surg. Clinics of North Am., 57, 2, (1977)

253. RANGEL, D.M.,
BRUCKNER, W.L,
BYFIELD, J.,
DINBAR, A.,
YAKEISHI, Y.,
STEVENS, G.H.,
FONKALSRUD, E.W.
Enzymatic evaluation of hepatic preservation using cell-stabilising drugs.
Surg. Gyn. Obst., 129, (1969), 963

254. RAUSIS, C.,
MIKROVITCH, V.,
PEXIEDER, M., et al.
Etude de la consérvation du foie chez le chien avec homotransplantation orthotopique.
Helv. Chir. Acta, 42, (1975), 119

255. RIGLER, B.,
LANNER, G.,
HERMAN, W.,
STENZL, W.

Vergleichende Impedanzmessung an der transplantierten Leber.
Langenb. Arch. Klin., Chir., 336, (1974), 173

256. ROESSNER, A.,
LIE, T.S.,
SCHULZ, D.,
BASSEWITH, V., D.B.,
THEMANN, H.

Zur Feinstruktur der orthotop transplantierten allogenen Hundeleber.
Virch. Arch. Path. Anat., 9, (1971), 354

257. ROWLEY, P.R.,
MILLER, L.L.

Serum Antitrypsin synthesis by the isolated rat liver.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 148, (1975)

258. RUDOLPH, L.E.,
MANDEL, S.

Supercooling, intermittant perfusion and high pressure oxygen in whole organ preservation.
Transpl., 5, 4, (1967)

259. SACKS, S.A.,
PETRITSCH, P.H.,
KAUFMAN, J.

Canine kidney preservation using a new perfusate.
Lancet, 12, (1973)

260. SAMPSON, D.,
DEPASQUALE, J.L.,
MURPHY, G.P.

Biochemical and metabolic function of the canine liver after four hours preservation.
J. Surg. Oncol., (1973), 215

261. SAMPSON, D.,
MURPHY, G.P.

The effect of different storage methods on the subsequent biochemical performance of perfused canine livers.
Cryobiol., 8, (1971), 594

262. SAMUEL, J.R.
Anaesthesia for liver transplantation.
Anaesthesia in Organ Transplantation, Karger, Basel, (1972), 53

263. SANDBLOM, P., TABRIZIAN, M., RIGO, M., FLUCKINGER, A.
Repair of common bile duct defects using the gallbladder or cystic duct as a pedicle graft.
Surg. Gyn. Obst., 14o, (1975), 425

264. SAVAN, B., MOONEY, C.S., GRIFFEN, W.O.
A useful arterial anastomosis technique in orthotopic liver homotransplantation.
J. Surg. Res., 1o, 2, (197o), 63

265. SCHALM, S.W.
Liver preservation without perfusion.
Folia Med. Neerl., 15, (1972)

266. SCHALM, S.W., TERPSTRA, J.L., ACHTERBERG, J.R., et al.
Orthotopic liver transplantation: An experimental study on mechanism of hemorrhargic diathesis and thrombosis.
Surg., 78, 4, (1975), 499

267. SCHALM, S., TERPSTRA, J.L., DRAYER, B., VAN DEN BERG, C., VELTKAMP, J.J.
A simple method for short-term preservation of a liver homograft.
Transpl., 8, (1968), 6

268. SCHALM S.W., TERPSTRA, J.L., POPESCU, D.T., et al.
Orthotopic liver transplantation after preservation without perfusion for up to six hours: A controlled trial evaluating different preservation fluids in dogs and pigs. Surg., 78, 5, (1975), 637

269. SCHOLZ, R.,
Hämoglobinfreie Durchströmung der Rattenleber und Untersuchungen zur Redoxcompartimentierung. Habilitationsschrift, München 1967

269a. SCHRÖTER, G.P., HOELSCHER, M., PUTNAM, C.W., PORTER, K.A., HANSBROUGH, J.F., STARZL, T.E.
Infections complicating orthotopic liver transplantation. Arch. Surg., 111, (1976), 12

269b. SCHRÖTER, G.P., HOELSCHER, M., PUTNAM, C.W., PORTER, K.A., STARZL, T.E.
Fungus infections after liver transplantation. Ann. Surg., 186, 1, (1977)

27o. SCHWARZER, R., WOLFF, H., WOSCHICK, E., KLOETZER, B., COLDITZ, J., et al.
Ergebnisse nach orthotoper homologer Lebertransplantation beim Schwein. Z. Exp. Chir., 144, 7, (1973)

271. SERGIEVSKY, I., PLIKH, M.B., GONCHAROV, A.I., et al.
Experimental data on liver implantation and its preparation for transplantation.
Vestn. Khir., 1o5, (197o), 42

272. SERVELLE, M., SOULIE, P., ROUGEULLE, J., DELAHAYE, G., TOUCHE, M.
La greffe du rein.
Rev. de Chir., 7o, (1951), 186

273. SHARP, H.L.
Alpha$_1$-Antitrypsin Deficiency.
Hosp. Prac., 6, (1971), 83

274. SHEIL, A.G., HALLIDAY, J.P., DRUMMOND, J.M., et al.
A modified technique for orthotopic liver transplantation.
Arch. Surg., 1o4, (1972), 72o

275. SIVULA, A., LEMPINEM, M., SALMENKI, K., PALOHEIMO, M.
Orthotopic liver transplantation in the pig.
Acta Chir. Scand., 137, (1971), 437

276. SLAPAK, M.
Current methods of organ preservation.
Transpl. Proc., 3, (1971), 1547

277. SLAPAK, M., BADDALEY, M., WEXLER, M.J., SARAVIS, C., SISE, H., GARCIA, S., GIOURARD, M.
Extended preservation of the primate liver by simple cooling and orthotopic auto transplantation.
Surg. Forum, 22, (197o), 348

278. SLAPAK, M.,
MAKI, T.
Long-term preservation of the canine liver using auxiliary auto-transplantation as a functional test.
Transpl. Proc., 6, 3, (1974), 19

279. SLAPAK, M.,
WIGMORE, R.A.,
DEMERS, R.,
CHANDRASAKERAM, A.K.,
BEAUDOIN, J.G.,
MALAVE, G.
Asanguinous perfusion preservation of canine liver and heart using a simple manuable portable apparatus.
Transpl. Proc., (1969), 147

28o. SLAPAK, M.,
WIGMORE, R.A.,
MACLEAN, L.D.
Twenty-four hour liver preservation by the use of continous pulsatile perfusion and hyperbaric oxygen.
Transpl., 5, 4, (1967)

281. SPILG, H.
Liver storage.
S. Afr. Med. J., 45, (1971), 116o

282. SPILG, H.,
HICKMAN, R.,
SAUNDERS, S.J.,
TERBLANCHE, J.
Twelve-hour liver preservation in the pig using hypothermia and hyperbaric oxygen.
Br. J. Surg., 59, (1972), 273

283. SPILG, H.,
HICKMAN, R.,
UYS, C.J.,
SAUNDERS, S.J.,
TERBLANCHE, J.
Liver storage: Twelve-hour preservation of the pig liver.
Br. J. Surg., 59, (1972), 3o7

284. SPILG, H.,
UYS, C.J.,
et al.
Successful liver transplantation after storage for 6-8 hours, using a simple hypothermic immersion technique.
Transpl., 11, (1971), 457

285. SPURR, G.B.,
FARRAND, E.A.,
HORVATH, S.M.
Effect of Chlorpromazine on survival from hemorrhagic shock.
Am. J. Physiol., 185, (1956), 499

286. STARZL, T.E.
Experience in hepatic transplantation.
Philadelphia: W.B., Saunders, 1964

287. STARZL, T.E.
Experience in renal transplantation.
Philadelphia: W.B., Saunders, 1964

288. STARZL, T.E.
The current status of liver transplantation.
Hospital practice, March (1979), 47

289. STARZL, T.E.,
BÖHMIG, H.J.
Organtransplantation.
Mit besonderer Berücksichtigung der Leber.
Langenbecks Arch. Chir., 329, (1971), 764

29o. STARZL, T.E.,
GILES, G.,
LILLY, J.R.,
TAKAGI, H.,
MARTINEAU, G.,
SCHROTER, G.,
HALERIMSON, C.G.,
PENN, I.,
PUTNAM, C.W.
Indications for orthotopic liver transplantation:
With particular reference to hepatomas, biliary atresia, cirrhosis, Wilson's disease and serum hepatits.
Transpl. Proc., 3, (1971), 1

291. STARZL, T.E.,
GROTH, C.G.,
BRETTSCHNEIDER, L.,
MOON, J.B.,
FULGINITI, V.A.,
COTTON, E.K.,
PORTER, K.A.

Extended survival in 3 cases of orthotopic homotransplantation of human liver.
Surg., 63, (1968), 549

292. STARZL, T.E.,
GROTH, C.G.,
BRETTSCHNEIDER, L.,
PENN, I.,
FULGINITI, V.A.,
MOON, J.B.,
BLANCHARD, H.,
MARTIN, A.J.,
PORTER, K.A.

Orthotopic homotransplantation of the human liver.
Ann. Surg., 168, (1968), 392

293. STARZL, T.E.,
ISHIKAWA, M.,
PUTNAM, C.W.,
PORTER, K.A.,
PICACHE, R.,
HUSBERG, B.S.,
HALGRIMSON, C.G.,
SCHROTER, G.

Progress in and deterrents to orthotopic liver transplantation with special reference to survival, resistance to hyperacute rejection and biliary tract reconstruction.
Transpl. Proc., 6, (1974), 1, 129

294. STARZL, T.E.,
KAUPP, H.A.,
et al.

Reconstructive problems in canine liver homotransplantation with special reference to the postoperative role of hepatic venous flow.
Surg. Gyn. Obstet., 111, (1960), 733

294a. STARZL, T.E., KOEP, L.J., HALGRIMSON, C.G., HOOD, J., SCHRÖTER, G.P.J., PORTER, K.A., WEIL, R.
Liver transplantation - 1978.
Transpl. Proc., 11, 1, (1979)

294b. STARZL, T.E., KOEP, L.J., WEIL, R., HALGRIMSON, C.G.
Thoracic Duct drainage in organ transplantation: Will it permit better immunosuppression.
Transpl. Proc., 11, 1, (1979)

295. STARZL, T.E., MARCHIORO, T.L., PORTER, K.A., TAYLOR, P.T., FARIS, T.D., HERRMANN, T.L., HIAD, C.J., WADDELL, W.R.
Factors determining short and long-term suvival after orthotopic liver homotransplantation in the dog.
Surg., 58, (1965), 131

296. STARZL, T.E., MARCHIORO, T.L., VON KAULLA, K., HERRMANN, G., BRITTAIN, R.S., WADDELL, W.R.
Homotransplantation of the liver in humans.
Surg. Gyn. Obstet., 117, (1963), 659

297. STARZL, T.E., PORTER, K.A., PUTNAM, C.W.
Orthotopic liver transplantation in ninty-three patients.
Surg. Gyn. Obstet., 142, (1976), 487

298. STARZL, T.E., PORTER, K.A., PUTNAM, C.W., BEART, R.W., HALGRIMSON, C.W., GADIR, A.F.
Liver replacement in children.
Liver diseases in infancy and childhood: Martinus Nijhoff, the Hague, the Netherlands, 1975

299. STARZL, T.E.,
PUTNAM, C.W.,
HALGRIMSON, C.G.,
SCHROTER, G.T.,
MARTINEAU, G.,
LAUNOIS, B.,
CORMAN, J.L.,
PENN, I.,
BOOTH, A.S.,
GROTH, C.G.
Cyclophosphamide and whole organ transplantation in humans.
Surg. Gyn. Obstet., 174, (1971), 62o

3oo. Statistisches Bundesamt Wiesbaden
Sterbefälle nach Todesursachen (Einzelnachweis) 1973 und 1974. Arbeitsunterlagen.

3o1. Statistisches Bundesamt Wiesbaden
Sterbefälle nach Todesursachen. Bevölkerung und Kultur, Reihe 7, Gesundheitswesen, 1975. Verlag W. Kohlhammer, Stuttgart und Mainz.

3o2. STERLONG, J.,
RUDOLPH, L.,
FERGUSON, W.,
WANGENSTERN, S.
Benefits of Methylprednisolone in the isolated perfused organ.
Ann. Surg., 177, 5, (1973)

3o3. STIRNEMANN, H.,
TAUBER, J.,
VOGEL, R.,
STREBEL, H.,
WEBER, M.,
SCHILT, W.,
BENNINGER, M.,
SCHOLL, E.,
BIRCHER, J.
Die Leberfunktion in vivo, in vitro und nach Transplantation. Eine vergleichende Untersuchung am Schwein.
Langenbeck's Arch. Chir., 327, (197o), 287

3o4. STOCKINGER, L.
Ultrastrukturelle Veränderungen der Schweineleber bei heterologer Perfusion.
Möglichkeiten des Leberersatzes.
Symp. Salzburg, Oktober 1968, Kongressband.

3o5. STOCKMANN, U., WALLNER, F., LIEPE, B.
An apparatus for organ preservation of small experimental animals with pulsatile perfusion.
Langenb. Arch. Chir., 329, (1971), 966

3o6. STRUCK, E., LIE, T.S., HOMOTH, U., TOTOVIC, V.
Konservierung der Schweineleber über 4 Stunden durch einfache Hypothermie.
Langenb. Arch. Chir., 329, (1971), 329

3o7. SUHSMANN, S.M., DEUTSXH, M., HAIDER, W., WEISSENHOFER, W., WOLNER, E.
Vitalitätsprüfung von Geweben bei Kadaverperfusion.
Z.Exp. Chir., 5, (1972), 315

3o8. SUNG, D., WOODS, J.E.
Forty-eight hour preservation of the canine liver.
Ann. Surg., 179, 4, (1974)

3o9. TERASAKI, P.
Significance of HLA-typing in human organ transplantation.
In: LIE, T.S., ed: Gütgemann, Liver transplantation.
Witzstrock, Baden-Baden-Brüssel, (1974), 191

310. TERBLANCHE, J.
Is carcinoma of the main hepatic duct junction an indication for liver transplantation or palliative surgery.
Surg., 79, (1976), 2, 127

311. TERBLANCHE, J., HICKMAN, R., SAUNDERS, S.J.
Liver perfusion with human blood. A comparison of pig, calf, lamb, and baboon livers.
Br. J. Surg., 59, (1972), 11, 902

311a. TERBLANCHE, J., KOEP, L.J., STARZL, T.E.
Liver transplantation
Med. Clin. North A., 63, 3, (1979)

312. TERLANCHE, J., LOUW, J.H.
U-tube drainage in the palliative therapy of carcinoma of the main hepatic duct junction.
In: SAUNDERS, S.J., TERBLANCHE, J., Liver, ed: Pitnam Med. Pub. Com., London, (1973), 352

313. TERBLANCHE, J., PEACOCK, J.H., BOWES, J., DAVIES, R.P., TIERRIS, E.J., PALMER, D.B., HUNT, A.C.
Use of the pig as an experimental animal for orthotopic liver homotransplantation.
Br. J. Surg., 54, (1967), 231

314. TERBLANCHE, J., PEACOCK, J.H., BOWES, J., HOBBS, K.E.F.
The techniques of orthotopic liver homotransplantation in the pig.
J. Surg. Res., 8, (1968), 151

315. TERBLANCHE, J., PEACOCK, J.H., HOBBS, K.E.F., HUNT, A.C., BOWES, J., TIERRIS, E.J., BLECHER, T.E.
Orthotopic liver homotransplantation: An experimental study un the unmodified pig.
S. Afr. Med. J., 42, (1968), 486

316. TERBLANCHE, J., RIDDELL, A.G.
The strategy of liver transplantation.
Proceedings of the 19. Symposium of the Colston Research Society. April, 3 rd, 1967.
Butterworths, London.

317. TOLEDO-PEREYRA, L.H., BUSELMEIER, P.J., NAJARIAN, J.S.
Protective effect of modified silica gel fraction (MSGF) on the storage of canine liver for transplantation.
Trans. Am. Soc. Artif. Int. Or., 2, (1975), 79

318. TOLEDO-PEREYRA, L.H., SIMMONS, R.L., MOBERG, A.W., OLSON, L.C., NAJARIAN, J.S.
Preservation of the liver.
Arch. Surg., 11o, (1975), 1o31

319. TOLEDO-PEREYRA, L.H., NAJARIAN, J.S.
Effect of hyperosmolar intracellular liver flushing solution on hepatic transplantation.
Transpl., 18, 5, (1974)

32o. TOLEDO-PEREYRA, L.H., SIMMONS, R.L., NAJARIAN, J.S.
Factors determining successful liver preservation for transplantation.
Ann.Surg., 181, (1975), 289

321. TORISU, M.,
YOKOYAMA, T.,
AMEMIYA, H.,
KOHLER, P.F.,
SCHROTER, G.,
MARTINEAU, G.,
PENN, I.,
PALMER, W.,
HALGRIMSON, C.G.,
PUTNAM, C.W.,
STARZL, T.E.
Immunosuppression. Liver injury and hepatitis in renal, hepatic, and cardiac homograft recipients. With particular reference to the Australia Antigen.
Ann. Surg., 174, (1971), 62o

322. TOTOVIC, V.,
LAGACE, R.,
LIE, T.S.,
BUESSELBERG, E.,
YAMAMOTO, T.
Zur Ultrastruktur der Schweineleber bei 24-stündiger einfacher hypothermer Konservierung.
Res. Exp. Med., 158, (1972), 129

323. TUNELL, W.P.,
ANDERSON, K.D.,
MARSHALL, F.,
LILLY, J.R.
The pig in pediatric surgical research.
J. Ped. Surg., 7,5, (1975)

324. TUNG, L.C.,
BAER, U.,
HÄRING, R.,
KONRADT, J.,
STALLKAMP, B.
Schweinelebertransplantation nach einfacher Konservierung mit hyperbarem Sauerstoff und Hypothermie.
Chir. Klinik Poliklinik, Klinikum Steglitz der Freien Univ. Berlin, Vortrag 28, (1971)

325. TUNG, L.C.,
HÄRING, R.,
STALLKAMP, B.,
WALDSCHMIDT, J.
Vorzüge des kryopräzipitierten Serums bei der Konservierung der Leber für die Transplantation.
Vortrag auf der 13. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Kinderchir., 8.-1o.9.1975, München

326. TURNER, M., ALICAN, F. — Successful 2o-hour storage of the canine liver by continous hypothermic perfusion. Cryobiol., 6, 4, (197o), 293

327. TURNER, M., DRY, L.R. — Silastic oxygenator and perfusion system for canine liver and kidney. Cryobiol., 7, 1, (197o), 49

328. VAN DEN BORRE, M., WEEB, T.E., et al. — Perfusate composition and stability of polyribosomes in perfused liver. Life Sci. (II), 11, (1972), 347

329. VANLERENBERGHE, L.J. — La perfusion du foie isolé. Lille Med., 18, (1973), 331

33o. VEERMAN, A.J., HOEFSMIT, E.Ch., BOERE, H. — Perfusion fixation using a cushioning chamber coupled to a peristaltic pump. Surg., 5, (1973)

331. WADDELL, W.R., GROVER, F.L. — The gallbladder as a conduit between the liver and intestine. Surg., 74, 4, (1973), 524

332. WAGNER, K., SCHNEIDER, G., ZIMMERMANN, H.B., SCHMIDT, T. — Struktur und Funktion der Leber in Hypothermie. Z. Exp. Chir., 4, (1971), 21o

333. WALDRAM, R., WILLIAM, R., CALNE, R.Y. — Transplantation. Transpl., 19, (1975), 382

334. WALDSCHMIDT, J.,
BECK, G.,
BOTSCH, H.,
DRESSLER, S.,
HAUCK, W.,
HÄRING, R.,
PEREZ, R.,
TUNG, L.C.

Klinische und experimentelle Erfahrungen mit der Leberperfusion.
Z. Exp. Chir., (1971), 2o9

335. WALDSCHMIDT, J.,
HÄRING, R.,
HAUCK,W.,
HIRNER, A.,
KOURIAS, E.,
RODEBARTH, D.,
STALLKAMP, B.,
TUNG, L.C.

Langzeitperfusion der Leber mit kryopräzipitiertem Serum.
Res. Exp. Med., 157, (1972), 262

336. WALDSCHMIDT, J.
HÄRING, R.,
HAUCK, W.,
SCHAAF, H.,
STALLKAMP, B.,
TUNG, L.C.

Liver conservation using cryoprecipitated serum.
Z. Exp. Chir., (1975)

337. WALL, J.,
CALNE, R.Y.,
HERBERTSON, B.M.,
BAKER, G.,
SMITH, D.P.,
et al.

Simple hypothermic preservation for transporting human livers long distances for transplantation.
Report of 12 cases.
Transpl., 23, (1977), 21o

338. WEIL, R.W.,
PUTNAM, C.W.,
PORTER, K.A.,
STARZL, T.E.

Transplantation in children.
Surg. Cl. N. Am., 56, (1976), 2, 467

339. WEISSMAN, G. — Labalisation and stabilisation of lysosomes. Fed. Proc., 23, (1964), 1038

340. WELCH, C.S. — A note on the transplantation of the whole liver in dogs. Transpl. Bull., 2, (1955), 54

341. WILLIAMS, R. — Lebertransplantation beim Menschen. Internist, 11, (1970), 94

342. WILLIAMS, R. — Transplantation of the liver in man. Br. Med. J., 1, (1970), 585

343. WILLIAMS, R., SMITH, M., SHILKIN, K.B., HERBERTSON, B., PATH, M., JOYSEY, V., CALNE, R.Y. — Liver transplantation in man: The frequency of rejection, biliary tract complications, and recurrance of malignancy based on an analysis of 26 cases. Gastroent., 64, (1973), 1026

344. WILSON, R.E. — Transplantation. Surg. Gyn. Obst., 142, (1976), 219

345. WINCH, J., KOLTHAMMER, J., HAGUE, R., WILLIAMS, R. — Pig liver perfusion: A comparison of function with porcine or human blood, with and without hypothermia. Br. J. Surg., 59, (1972), 307

346. WOODRUFF, M.F.A., — Transplantation of tissues and organs. Springfield, Ill., Ch. C. THOMAS, Publisher, 1960

347. WYK VAN, J., LIEM, D.S., EISEMAN, B.
Function of the cadaver liver. Surgery, (1965), 12o

348. WYK VAN, J., TAIT, J., EISEMAN, B.
Function of livers left for graded periods within the cadaver. Surg., (1975), 374

349. YEO, B.W., ROSE, M., KERN, I.B., HAM, J.M.
The function of the isolated perfused pig liver after cooling. Austr. NZ. J. Surg., 42, (1973), 311

35o. ZELDER, O.
Der gegenwärtige Stand der Lebertransplantation. Z. Gastroent., 14, 2, (1976), 298

351. ZENKER, R.
Fortschritte in der operativen Chirurgie: Transplantation. Langenb. Arch. Chir., 332, (1972), 163

352. ZIMMERMANN, F.A., BUTCHER, G.W., DAVIES, H.S., BRONS, G., KAMADA, N.
Techniques for fully allogenetic liver transplantation in the rat, and some studies of the immunological response. Transpl. Proc. Suppl. Volg:571

353. ZIMMERMANN, F.A., CALNE, R.Y.
Problematik von Lebertransplantationen im Kindesalter. Z.Kinder-Chir., (1978):1o6

354. ZIMMERMANN, G., BOECKL, O.
Unterschiede bei autologer, homologer und heterologer Leberperfusion. Möglichkeiten des Leberersatzes, Int. Symp. Salzburg, 1968

355. ZIMMERMANN, G., TENNYSON, C., DRAPANAS, T.
Studies of preservation of liver and pancreas by freezing techniques. Transpl. Proc., (1971), 657

356. ZIMMERMANN, W.E., FISCHER, B., et al.
Untersuchungen bei isolierter Leberperfusion, Organkonservierung und temporärem extracorporalem Leberersatz des Menschen. Möglichkeiten des Leberersatzes, Int. Symp.,Salzburg, 1968

357. ZIMMERMANN, W.E., KESSLER, M., LEMPERLE, G., SEITZ, D., DIERKEMANN, R.
The avoidance of primary hypoxic damage during liver preservation by perfusion with Hb-free solutions. Transpl. Proc., 2, (1969), 819

358. ZIMMERMANN, W.E., REHFELD, K.H., FISCHER, B., BRAUN, W., BANNERT, C., DIERKEMANN, R., MUKASA, M.
Zur Organkonservierung der Niere und Langzeitperfusion der Leber. Z. Exp. Chir., 4, (1971), 1101

359. ZIMMERMANN, F.A., HECKER, W.Ch.
Organtransplantation bei Säuglingen und Kleinkindern. Teil II: Problematik der Organspende. Bay. Ärzteblatt, 2, (1979), 130

360. ZIMMERMANN, F.A.,
CALNE, R.Y.,
MYMASTER, P.,
WILLIAMS, R.

Thirty human livers preserved by simple hypothermia and transported for orthotopic grafting.
Organ preservation II,
A symposium held at the Uni. of Odense, Denmark.
Pegg, D.E., Jacobsen, I.A.
Churchill Livingstone, (1979)

361. ZINGG, W.

Haemodynamic changes before and after short and prolongued periods of hypothermia in dogs.
Cryobiol., 11, (1974), 278

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. W.Ch. Hecker für die Annahme der Arbeit sowie Herrn Dr. F. Zimmermann für die Überlassung des Themas sowie die stets freundliche Betreuung.

L E B E N S L A U F

13.7.1950	Geburt als 1. Kind des Regierungsdirektors Josef Hofbauer und seiner Ehefrau Hannelore, geb. von Wieck in München-Pasing
1956	Volksschule Weißenburg
1960	Humanistisches Gymnasium Weißenburg
1962	Neusprachliches Gymnasium Grafing
1967/1968	1 Jahr Auslandsaufenthalt in den USA
1970	Reifeprüfung
1970	Praktikum der Pharmazie in der Marienapotheke Grafing
1973	Beginn des Pharmaziestudiums an der Ludwig-Maximilians-Universität München
1973	Wechsel zum Studium der Humanmedizin
1975	Ärztliche Vorprüfung
1976	I. Teil der Ärztlichen Prüfung
1978	II. Teil der Ärztlichen Prüfung
1979	III. Teil der Ärztlichen Prüfung
Mai 1979	Approbation zum Arzt
Juli 1979	Assistenzärztin auf der Chirurgischen Abteilung des Knappschaftskrankenhauses Peißenberg
August 1979	Assistenzärztin auf der Chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Haag/Obb.
Mai 1980	Assistenzärztin auf der Inneren Abteilung des Kreiskrankenhauses Haag/Obb.